



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114406** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

C07C 233/80 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01) C07D 239/36 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) C07C 235/56 (2006.01) C07D 261/08 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) C07C 237/40 (2006.01) C07D 261/10 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01) C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07C 207/00 (2006.01) C07D 263/34 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) C07C 209/08 (2006.01) C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01) C07C 209/42 (2006.01) C07D 277/28 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) C07D 209/46 (2006.01) C07D 277/30 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) C07D 209/48 (2006.01) C07D 277/62 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) C07D 211/56 (2006.01) C07D 285/06 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) C07D 211/58 (2006.01) C07D 295/14 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) C07D 211/76 (2006.01) C07D 309/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) C07D 213/04 (2006.01) C07D 317/58 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) C07D 213/38 (2006.01) C07D 333/20 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) C07D 213/56 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) C07D 223/16 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) C07D 231/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) C07D 231/20 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) C07D 231/22 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01) C07D 233/61 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

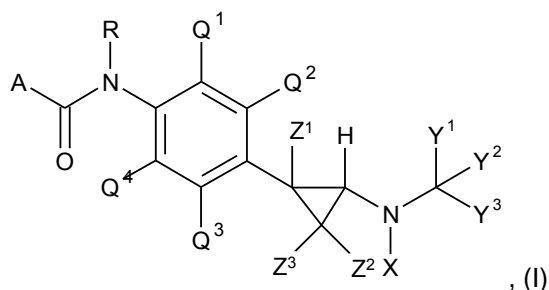
(21) Номер заявки:	а 2014 02320	(72) Винахідник(и):	Томіта Наокі (JP), Каджії Шігео (JP), Кері Дуглас Роберт (US/JP), Томіта Даісуке (JP), Імамура Шінічі (JP), Цучіда Кен (JP), Мацуда Сатору (JP), Хара Ріюджіро (JP)
(22) Дата подання заявки:	08.08.2012	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.06.2017	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2011-174305	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005014552 A1, 17.02.2005 WO 2012135113 A2, 04.10.2012 WO 2010043721 A1, 22.04.2010 WO 2010084160 A1, 29.07.2010 WO 2011035941 A1, 31.03.2011 WO 2010143582 A1, 16.12.2010 WO 2011131576 A1, 27.10.2011 CLAUDIA BINDA ET AL., "Biochemical, Structural, and Biological Evaluation of Tranylcypromine Derivatives as Inhibitors of Histone Demethylases LSD1 and LSD2", J. AM. CHEM. SOC., (2010), vol. 132, pages 6827-6833
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.08.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2014, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.06.2017, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2012/070267, 08.08.2012		

UA 114406 C2

(54) ПОХІДНІ ЦИКЛОПРОПАНАМІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ LSD1**(57) Реферат:**

Представлений винахід забезпечує сполуку, що має інгібувальну дію щодо лізин-специфічної деметилази 1 і є корисною як медикамент, такий як профілактичний або терапевтичний агент при раку і захворюваннях центральної нервової системи.

Представлений винахід стосується сполуки, представленої формулою



де A є вуглеводнева група або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и); R є H, вуглеводнева група або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и); A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и); Q¹, Q², Q³ і Q⁴ кожен є атом водню або замісник; Q¹ і Q², і Q³ і Q⁴ кожен необов'язково зв'язаний один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и); X є H, ациклічна вуглеводнева група або насичена циклічна група, що необов'язково має замісник(и); Y¹, Y² і Y³ є кожен H, вуглеводнева група або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и); X і Y¹ і Y² кожен необов'язково зв'язаний один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и); і Z¹, Z² і Z³ є кожен H або замісник, або її солі.

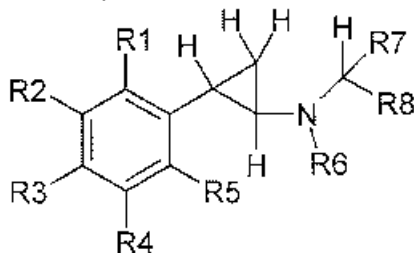
Галузь винаходу

Представлений винахід стосується циклопропанаміну, що має інгібувальну дію щодо лізинспецифічної деметилази 1 (іноді згадується як LSD1 в представленому описі) і корисна як медикамент, такий як профілактичний або терапевтичний агент при раку, шизофренії, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона і хореї Хантінгтона і т.і..

(Передумови створення винаходу)

LSD1 є ферментом деметилування гістону, каталізує реакцію деметилування монометильованого продукту і диметильованого продукту 4-го лізинового залишку гістону H3 (H3K4me1/2), і утворює формальдегід як побічний продукт. Крім того, LSD1 утворює комплекс з флавінаденіндинуклеотидом (FAD), що є різновидом коферменту, і FAD промотує окислення залишку лізину ферментами як редокс медіатор.

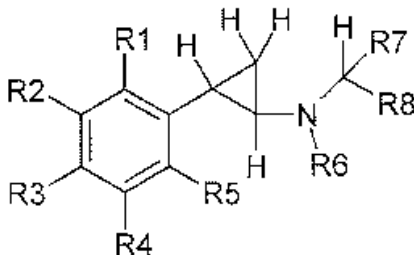
WO 2010/084160 (патентний документ 1) описує сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



Формула I

де R1-R5 є H, гало і т.і.; R6 є H або алкіл; R7 є H, алкіл або циклоалкіл; R8 є -L-гетероцикліл або -L-арил, де L є $-(CH_2)_n-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nNH(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, і n є 0, 1, 2 або 3.

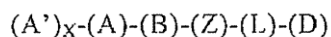
WO 2010/043721 (патентний документ 2) описує сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



Формула I

де R1-R5 є H, гало і т.і.; R6 є H або алкіл; R7 є H, алкіл або циклоалкіл; R8 є $-C(=O)NRxRy$ або $-C(=O)Rz$, де Rx і Ry є кожен незалежно H, алкіл і т.і., і Rz є H, алкокси і т.і..

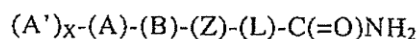
WO 2011/035941 (патентний документ 3) описує сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



I

де (A') є арил, арилалкокси, гетероцикліл і т.і.; (A) є гетероарил або арил; X є 0, 1, 2 або 3; (B) є циклопропільне кільце; (Z) є $-NH-$; (L) є $-CH_2CH_2-$ і т.і.; (D) є $-N(-R1)-R2$, $-O-R3$ або $-S-R3$, де R1 і R2 є кожен незалежно H, алкіл і т.і.; і R3 є H, алкіл і т.і..

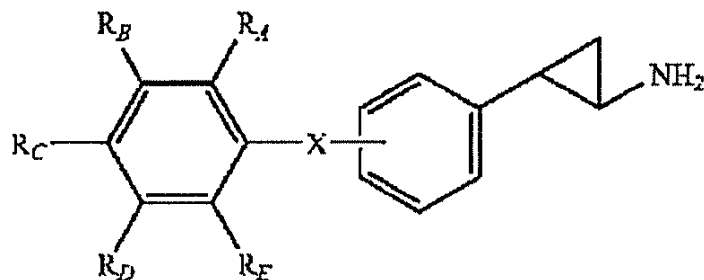
WO 2011/042217 (патентний документ 4) описує сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



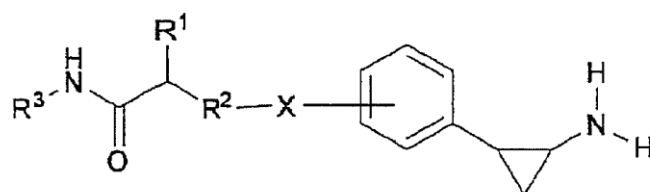
(I)

де (A') є арил, арилалкокси, арилалкіл, гетероцикліл і т.і.; (A) є гетероарил або арил; X є 0, 1, 2 або 3; (B) є циклопропільне кільце; (Z) є $-NH-$; (L) є $-(CH_2)_mCR1R2-$, де m є 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і R1 і R2 є кожен незалежно H або C_{1-6} алкіл.

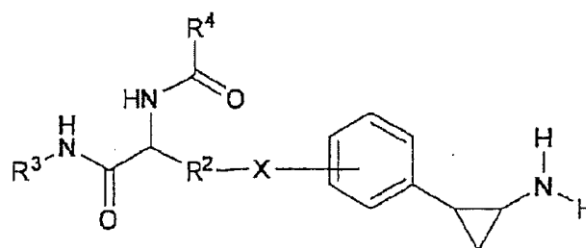
US2010/0324147 (патентний документ 5) описує сполуку наступної формули або її сіль як інгібітор LSD1:



де X є зв'язок, O, S або NH ; і R_A , R_B , R_C , R_D і R_E є кожен незалежно H, C1-7 алкіл і т.і..
 WO 2010/143582 (патентний документ 6) описує сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



(I)



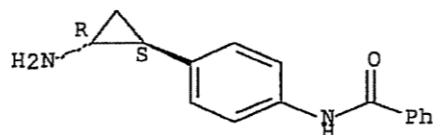
(II)

5

де R^1 є H, алкільна група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї і т.і.; R^2 є алкіленова група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї; R^3 є алкільна група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї, фенільна група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї і т.і.; R^4 є алкільна група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї, фенільна група, що необов'язково має замісник приєднаний до неї і т.і.; і X є O, NH_2 , $NHCO$, $CONH$, S або CH_2 .

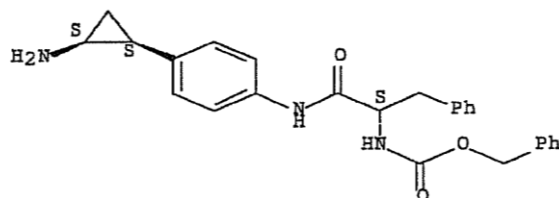
10

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

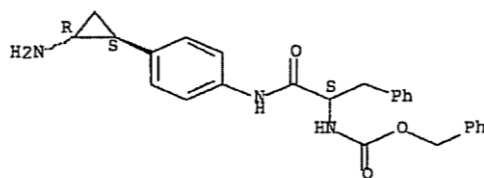


● HCl

(13b)



(15e)



● HCl

(14e)

The Journal of Neuroscience, 17 жовтня 2007, 27(42): 11254-11262 (непатентний документ 2) описує, що у мозку хворих на шизофренію спостерігається зменшення метилювання гістону H3K4 і зменшення експресії мРНК Gad1.

5 Перелік документів

патентні документи

патентний документ 1: WO2010/084160

патентний документ 2: WO2010/043721

патентний документ 3: WO2011/035941

10 патентний документ 4: WO2011/042217

патентний документ 5: US2010/0324147

патентний документ 6: WO2010/143582

непатентні документи

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

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

Короткий опис суті винаходу

Проблеми, що вирішуються винаходом

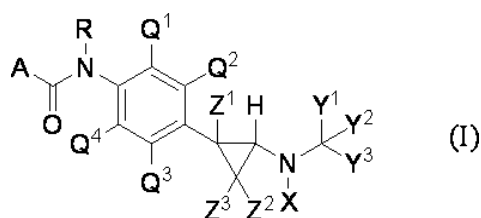
Ціллю представленого винаходу є одержання циклопропанаміну, що має надзвичайну LSD1 інгібувальну дію і високу LSD1 селективність, і корисного як медикамент, такий як профілактичний або терапевтичний агент при раку, шизофренії, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона і хореї Хантінгтона.

20 Засоби вирішення проблем

Винахідники провели інтенсивні дослідження у спробах вирішити згадані вище проблеми і знайшли, що сполука представлена наступною формулою (I), має надзвичайну LSD1 інгібувальну дію і високу LSD1 селективність, що призвело до створення представленого винаходу.

25 Відповідно, представлений винахід стосується наступного.

[1] Сполука представлена формулою



де А є вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и);

5 R є атом водню, вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и); або

А і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и);

Q¹, Q², Q³ і Q⁴ є кожен незалежно атом водню або замісник; Q¹ і Q², і Q³ і Q⁴ кожен необов'язково зв'язаний один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и);

10 X є атом водню, ациклічна вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), або насичена циклічна група, що необов'язково має замісник(и);

Y¹, Y² і Y³ є кожен незалежно атом водню, вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и);

15 X і Y¹, і Y¹ і Y² кожен необов'язково зв'язаний один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и); і

Z¹, Z² і Z³ є кожен незалежно атом водню або замісник, або її сіль (тут далі іноді згадується як сполука (I)).

[2] Сполука [1], де

А є

20 (1) C₃₋₈ циклоалкільна група, що необов'язково має замісник(и),

(2) C₆₋₁₄ арильна група, що необов'язково має замісник(и),

(3) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має замісник(и),

(4) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл C₆₋₁₄ арильна група, що необов'язково має замісник(и),

25 (5) 4-11-членна гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 3 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и), або

(6) C₁₀₋₁₄ циклічна вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и);

R є атом водню або C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має замісник(и); або

30 А і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи 4-10-членний гетероцикл, що необов'язково має замісник(и), або її сіль.

[2A] Сполука [1] або [2], де

А є

(1) C₆₋₁₄ арильна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) атом галогену,

35 (b) C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має 1 - 5 атомів галогену,

(c) C₆₋₁₄ арилокси група,

(d) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкілокси група,

(e) C₆₋₁₄ арил-карбоніламіно група,

(f) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіламіно група,

40 (g) 4-7-членна гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і необов'язково має оксо групу і необов'язково має 1 або 2 C₁₋₆ алкільні групи, і

(h) C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має 5-членну гетероциклічну групу, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 2 або 3 атоми азоту,

45 (2) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкілокси-карбоніламіно групу,

(3) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл C₆₋₁₄ арильна група,

(4) C₃₋₈ циклоалкільна група,

50 (5) 5-членна гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 3 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з 1 або 2 C₁₋₆ алкільних груп, що необов'язково мають 1 - 5 атомів галогену і фенільну групу,

(6) C₁₀₋₁₄ циклічна вуглеводнева група, або

55 (7) 9-11-членна гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 3 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і, що

необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з C_{1-6} алкіл-карбонільної групи, фурильної групи і тієнільної групи;

R є атом водню або C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має замісник(и); або

A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи 4-10-членний гетероцикл, що має

5 1 або 2 оксо групи,

або її сіль.

[2B] Сполука [1], [2] або [2A], де

A є

феніл- C_{1-6} алкільна група,

10 C_{3-6} циклоалкільна група,

тетрагідронафтильна група,

фенільна група,

біфенілільна група,

фурильна група,

15 тієнільна група,

оксазолільна група,

ізоксазолільна група,

тіазолільна група,

піразолільна група,

20 індазолільна група,

бензофурильна група,

бензімідазолільна група,

бензотіазолільна група,

індолільна група, або

25 тетрагідробензаєпінільна група, кожна з яких необов'язково має замісник(и);

R є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндоліне кільце, що має 1 або 2 оксо групи,

або її сіль.

30 [2C] Сполука [1], [2], [2A] або [2B], де

A є

феніл- C_{1-6} алкільна група,

C_{3-6} циклоалкільна група,

тетрагідронафтильна група,

35 фенільна група,

біфенілільна група,

фурильна група,

тієнільна група,

оксазолільна група,

40 ізоксазолільна група,

тіазолільна група,

піразолільна група,

індазолільна група,

бензофурильна група,

45 бензімідазолільна група,

бензотіазолільна група,

індолільна група, або

тетрагідробензаєпінільна група, кожна з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

50 (1) атом галогену,

(2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену, фенільної групи, імідазолільної групи і триазолільної групи,

(3) C_{1-6} алкокси група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,

55 (4) C_{1-6} алкіл-карбонільна група,

(5) ди- C_{1-6} алкіламіно група,

(6) C_{1-6} алкілсульфонільна група,

(7) сульфамойльна група,

(8) C_{1-6} алкілсульфоніламіно група,

60 (9) оксо група,

- (10) C_{3-6} циклоалкільна група,
 (11) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і C_{1-6} алкільної групи,
 (12) фенокси група,
 5 (13) фенілкарбоніламіно група,
 (14) бензилоксикарбоніламіно група,
 (15) бензоїльна група,
 (16) бензиламіно група,
 (17) піразолільна група,
 10 (18) дигідропіразолільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з C_{1-6} алкільної групи і оксо групи,
 (19) оксазолільна група,
 (20) тiazолільна група, що має 1 або 2 C_{1-6} алкільні групи,
 (21) тетразолільна група,
 15 (22) піролільна група,
 (23) піперазинільна група, що має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи,
 (24) імідазолільна група,
 (25) піридилільна група,
 (26) піримідилільна група,
 20 (27) піперидилільна група, що необов'язково має одну оксо групу,
 (28) тієнільна група,
 (29) фурильна група, і
 (30) тіадіазолільна група;
 R є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або
 25 A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксо групи,
 або її сіль.
 [2D] Сполука [1], [2], [2A], [2B] або [2C], де
 A є
 30 феніл- C_{1-6} алкільна група,
 фенільна група,
 біфенілільна група або
 піразолільна група, кожна з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з
 (1) атом галогену,
 35 (2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
 (3) фенілкарбоніламіно група,
 (4) бензилоксикарбоніламіно група, і
 (5) піперидилільна група, що необов'язково має одну оксо групу;
 40 R є атом водню; або
 A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксо групи,
 або її сіль.
 [2E] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C] або [2D], де
 45 R є атом водню або C_{1-6} алкільна група, або її сіль.
 [3] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D] або [2E], де
 Q¹ є атом водню або C_{1-6} алкільна група, і
 Q², Q³ і Q⁴ кожен є атомом водню,
 або її сіль.
 50 [3A] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E] або [3], де
 Q¹, Q², Q³ і Q⁴ кожен є атомом водню,
 або її сіль.
 [4] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3] або [3A], де
 X є атом водню або необов'язково заміщена C_{1-6} алкільна група;
 55 Y¹, Y² і Y³ є кожен незалежно
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має замісник(и),
 (3) C_{3-8} циклоалкільна група, що необов'язково має замісник(и),
 (4) C_{6-14} арильна група, що необов'язково має замісник(и),
 60 (5) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має замісник(и),

(6) 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и), або

5 (7) біциклічна або трициклічна ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и);

X і Y¹ є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю,

10 5-7-членний моноциклічний азотвмісний неароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один атом азоту, і необов'язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и);

Y¹ і Y² є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

15 (1) 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и), або

(2) 7-10-членний місткований гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и),

або її сіль.

[4A] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A] або [4], де

X є атом водню або необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група;

Y¹, Y² і Y³ є кожен незалежно

25 (1) атом водню,

(2) C₁₋₂₀ алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) аміно група,

(b) C₁₋₆ алкокси група,

(c) C₆₋₁₄ арилокси група, і

30 (d) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкілокси група,

(3) C₃₋₈ циклоалкільна група,

(4) C₆₋₁₄ арильна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) атом галогену,

(b) C₁₋₆ алкокси група,

35 (c) C₁₋₃ алкілендіокси група, і

(d) ди-C₁₋₆ алкіламіно група,

(5) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільна група,

(6) 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и), або

40 (7) біциклічна або трициклічна ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и);

45 X і Y¹ є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю,

необов'язково заміщений 5-7-членний моноциклічний азотвмісний неароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один атом азоту і необов'язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню; і

50 Y¹ і Y² є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

(1) C₃₋₈ циклоалканове кільце, що необов'язково має замісник(и),

(2) 2,3-дигідроінденове кільце,

(3) флуоренове кільце,

55 (4) 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має замісник(и),

(b) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільна група,

60 (c) C₂₋₆ алкенілокси-карбонільна група,

- (d) C_{3-8} циклоалкільна група, і
 (е) C_{6-14} арильна група, або
 (5) 7-10-членний місткований гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що необов'язково має замісник(и),
 або її сіль.
 [4В] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4] або [4A], де
 X є атом водню або C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена однією C_{3-6} циклоалкільною групою;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з аміно групи, C_{1-6} алкокси групи, фенільної групи, фенілокси групи і бензилокси групи,
 (3) C_{3-8} циклоалкільна група,
 (4) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену, C_{1-6} алкокси групи, C_{1-3} алкілендіокси групи і ди- C_{1-6} алкіламіно групи,
 (5) піридинільна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи,
 (6) нафтильна група,
 (7) біфенілільна група,
 (8) тієнільна група,
 (9) імідазолільна група,
 (10) тiazолільна група,
 (11) піперидинільна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи,
 (12) імідазопіридинільна група,
 (13) імідазотіазолільна група,
 (14) тієнопіридинільна група, або
 (15) 1,8-нафтиридинільна група;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,
 C_{3-8} циклоалканове кільце,
 піролідинове кільце,
 піперидинове кільце,
 тетрагідропіранове кільце,
 2,3-дигідроінденове кільце,
 флуоренове кільце,
 8-азабіцикло[3.2.1]октанове кільце, або
 тетрагідротіопіранове кільце, кожне з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають
 (1) атом галогену,
 (2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
 (3) C_{3-6} циклоалкільна група,
 (4) оксо група,
 (5) фенільна група,
 (6) C_{2-6} алкенілокси-карбонільна група, і
 (7) C_{1-6} алкіл-карбонільна група; і
 X і Y^1 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи піролідинове кільце разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю,
 або її сіль.
 [5] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A] або [4B], де
 Z^1 , Z^2 і Z^3 кожен є атомом водню, або її сіль.
 [6] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B] або [5], де
 A є
 феніл- C_{1-6} алкільна група,
 C_{3-6} циклоалкільна група,
 тетрагідронафтильна група,
 фенільна група,
 біфенілільна група,
 фурильна група,
 тієнільна група,

- оксазолільна група,
ізоксазолільна група,
тіазолільна група,
піразолільна група,
5 індазолільна група,
бензофурильна група,
бензімідазолільна група,
бензотіазолільна група,
індолільна група, або
10 тетрагідробензаєпінільна група, кожна з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з
(1) атом галогену,
(2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену, фенільної групи, імідазолільної групи і триазолільної групи,
15 (3) C_{1-6} алкокси група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
(4) C_{1-6} алкіл-карбонільна група,
(5) ди- C_{1-6} алкіламіно група,
(6) C_{1-6} алкілсульфонільна група,
20 (7) сульфамойльна група,
(8) C_{1-6} алкілсульфоніламіно група,
(9) оксо група,
(10) C_{3-6} циклоалкільна група,
(11) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і
25 C_{1-6} алкільної групи,
(12) фенокси група,
(13) фенілкарбоніламіно група,
(14) бензилоксикарбоніламіно група,
(15) бензоїльна група,
30 (16) бензиламіно група,
(17) піразолільна група,
(18) дигідропіразолільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з C_{1-6} алкільної групи і оксо групи,
(19) оксазолільна група,
35 (20) тіазолільна група, що має 1 або 2 C_{1-6} алкільні групи,
(21) тетразолільна група,
(22) піролільна група,
(23) піперазинільна група, що має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи,
(24) імідазолільна група,
40 (25) піридинільна група,
(26) піримідинільна група,
(27) піперидинільна група, що необов'язково має одну оксо групу,
(28) тієнільна група,
(29) фурильна група, і
45 (30) тіадіазолільна група;
R є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або
A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксо групи;
 Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;
50 Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атомом водню;
X є атом водню або C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена однією C_{3-6} циклоалкільною групою;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно
(1) атом водню,
55 (2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з аміно групи,
 C_{1-6} алкокси групи, фенільної групи, фенілокси групи і бензилокси групи,
(3) C_{3-8} циклоалкільна група,
(4) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену,
 C_{1-6} алкокси групи, C_{1-3} алкілендіокси групи і ди- C_{1-6} алкіламіно групи,
60 (5) піридинільна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи,

- (6) нафтильна група,
 (7) біфенілільна група,
 (8) тієнільна група,
 (9) імідазолільна група,
 5 (10) тіазолільна група,
 (11) піперидильна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи,
 (12) імідазопіридильна група,
 (13) імідазотіазолільна група,
 (14) тієнопіридильна група, або
 10 (15) 1,8-нафтиридинільна група;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,
 C_{3-8} циклоалканове кільце,
 піролідинове кільце,
 15 піперидинове кільце,
 тетрагідропіранове кільце,
 2,3-дигідроінденоне кільце,
 флуоренове кільце,
 8-азабіцикло[3.2.1]октанове кільце, або
 20 тетрагідротіопіранове кільце, кожне з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають
 3
 (1) атом галогену,
 (2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
 25 (3) C_{3-6} циклоалкільна група,
 (4) оксо група,
 (5) фенільна група,
 (6) C_{2-6} алкенілокси-карбонільна група, і
 (7) C_{1-6} алкіл-карбонільна група;
 30 X і Y^1 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи піролідинове кільце, разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю; і
 Z^1 , Z^2 і Z^3 кожен є атомом водню,
 або її сіль.
 [6A] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [5] або [6], де
 35 A є
 феніл- C_{1-6} алкільна група,
 фенільна група,
 біфенілільна група, або
 піразолільна група, кожна з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з
 40 (1) атом галогену,
 (2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
 (3) фенілкарбоніламіно група,
 (4) бензилоксикарбоніламіно група, і
 45 (5) піперидильна група, що необов'язково має одну оксо групу;
 R є атом водню; або
 A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксо групи;
 Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;
 50 Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атомом водню;
 X є атом водню;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-20} алкільна група,
 55 (3) C_{3-8} циклоалкільна група, або
 (4) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,
 піперидинове кільце, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи;

X і Y¹ є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи піролідинове кільце разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю; і

Z¹, Z² і Z³ кожен є атомом водню,

або її сіль.

5 [7] Сполука [1], [2], [2A], [2B], [2C], [2D], [2E], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [5], [6] або [6A], де

A є

фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 C₁₋₆ алкільні групи, заміщені 1 - 3 атомами галогену,

біфенілільна група, або

10 піразолільна група;

R є атом водню; або

A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксо групи;

Q¹ є атом водню або C₁₋₆ алкільна група;

15 Q², Q³ і Q⁴ кожен є атомом водню;

X є атом водню;

Y¹, Y² і Y³ є кожен незалежно атом водню або C₃₋₈ циклоалкільна група;

Y¹ і Y² є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

20 піперидинове кільце, що необов'язково має 1 - 3 C₁₋₆ алкільні групи; і

Z¹, Z² і Z³ кожен є атомом водню,

або її сіль.

[7A] N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід,

N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензамід,

25 N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-

(трифторметил)бензамід,

N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензамід

або

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід,

30 або його сіль.

[8] N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід або її сіль.

[8A] Сполука [8], де N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід є

35 N-(4-{(1R,2S)-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамідом, або

N-(4-{(1S,2R)-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамідом,

або його сіллю.

[9] N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензамід або його сіль.

40 [9A] Сполука [9], де N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензамід є

N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-

(трифторметил)бензамідом, або

N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-

45 (трифторметил)бензамідом,

або його сіллю.

[10] N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід або його сіль.

[11] Медикамент, що містить сполуку [1] або її сіль.

50 [12] Медикамент за [11], що є профілактичним або терапевтичним агентом при раку.

[13] Медикамент за [11], що є інгібітором LSD1.

[14] Медикамент за [11], що профілактичним або терапевтичним агентом при шизофренії, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона або хореї Хантінгтона.

55 [15] Спосіб профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона, що містить введення ссавцю ефективної кількості сполуки [1] або її солі.

[15A] Спосіб профілактики або лікування раку, що містить введення ссавцю ефективної кількості сполуки [1] або її солі.

[16] Застосування сполуки [1] або її солі для одержання профілактичного або терапевтичного агента для шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона.

5 [16A] Застосування сполуки [1] або її солі для одержання профілактичного або терапевтичного агента при раку.

[17] Сполука [1] або її сіль для використання при профілактиці або лікуванні шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона.

[17A] Сполука [1] або її сіль для застосування при профілактиці або лікуванні раку.

10 [18] Спосіб інгібування LSD1, що містить введення ссавцю ефективної кількості сполуки [1] або її солі.

[18A] Профілактичний або терапевтичний агент для шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона, що містить сполуку [1] або її сіль.

[18B] Профілактичний або терапевтичний агент при раку, що містить сполуку [1] або її сіль.

[18C] Застосування сполуки [1] або її солі для одержання інгібітору LSD1.

15 Визначення кожного символу, використаного в представленому описі, описується детально нижче.

Прикладами “замісника” для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 є атом галогену, ціано група, нітро група, вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и), ацильна група, що необов'язково має замісник(и), аміно група, 20 що необов'язково має замісник(и), карбамоїльна група, що необов'язково має замісник(и), сульфамойльна група, що необов'язково має замісник(и), гідрокси група, що необов'язково має замісник, сульфанільна (SH) група, що необов'язково має замісник і т.і..

Прикладами “атома галогену” є фтор, хлор, бром і йод.

25 Прикладами “вуглеводневої групи” в “вуглеводневій групі що необов'язково має замісник(и)” для A, R, Y^1 , Y^2 або Y^3 і в “вуглеводневій групі що необов'язково має замісник(и)” представлений як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 є

(1) C_{1-20} алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил), переважно, C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет- 30 бутил, пентил, гексил),

(2) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл, аліл, ізопропеніл, 2-бутеніл),

(3) C_{2-6} алкінільна група (наприклад, етиніл, пропаргіл, 2-бутиніл),

(4) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил),

35 (5) C_{3-8} циклоалкенільна група (наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл),

(6) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-антриніл, біфеніл),

(7) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група (наприклад, бензил, фенетил, дифенілметил, трифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 4- 40 фенілбутил, 5-фенілпентил),

(8) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіл C_{6-14} арильна група (наприклад, бензилфеніл, фенетилфеніл), і

(9) C_{10-14} циклічна вуглеводнева група (наприклад, тетрагідронафтил).

Прикладами замісника згаданої вище “вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)” є замісники, що вибирають з наступної групи замісників A і т.і..

45 [Група замісників A]

(1) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),

(2) нітро група,

(3) ціано група,

(4) гідрокси група,

50 (5) необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група,

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

(7) C_{6-14} арилокси група (наприклад, фенокси, нафтокси),

(8) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група (наприклад, бензилокси),

(9) 5-7-членна гетероциклілокси група,

55 (10) аміно група,

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

60 (12) 4-7-членна (переважно, 5-7-членна) гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и),

- (13) формільна група,
 (14) карбокси група,
 (15) карбамоїльна група,
 (16) тіокарбамоїльна група,
 5 (17) необов'язково галогенована C_{1-6} алкіл-карбонільна група,
 (18) C_{1-6} алкокси-карбонільна група,
 (19) C_{6-14} арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл),
 (20) гетероциклілкарбонільна група, що необов'язково має замісник(и),
 10 (21) C_{6-14} арилокси-карбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл),
 (22) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси-карбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),
 (23) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїльна група (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл),
 15 (24) карбамоїл- C_{1-6} алкіл-карбамоїльна група (наприклад, карбамоїлметилкарбамоїл, карбамоїлетилкарбамоїл),
 (25) C_{6-14} арил-карбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),
 (26) гетероциклілкарбамоїльна група, що необов'язково має замісник(и),
 (27) необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонільна група,
 20 (28) C_{6-14} арилсульфонільна група (наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл),
 (29) форміламіно група,
 (30) необов'язково галогенована C_{1-6} алкіл-карбоніламіно група,
 (31) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіламіно група (наприклад, бензиламіно),
 25 (32) C_{6-14} арил-карбоніламіно група (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),
 (33) C_{1-6} алкокси-карбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),
 (34) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси-карбоніламіно група (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),
 30 (35) C_{1-6} алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),
 (36) C_{1-6} алкіл-карбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),
 (37) C_{6-14} арил-карбонілокси група (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтоїлокси, 2-нафтоїлокси),
 (38) C_{1-6} алкокси-карбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси,
 35 пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),
 (39) моно- або ди- C_{1-6} алкіл-карбамоїлокси група (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),
 (40) C_{6-14} арил-карбамоїлокси група (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),
 40 (41) 5- або 6-членна гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, нікотинілокси),
 (42) сульфоаміно група,
 (43) оксо група,
 (44) C_{3-6} циклоалкільна група, і
 (45) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і
 45 C_{1-6} алкільної групи.
 Кількість замісників є, наприклад, 1 - 5, переважно 1 - 3. коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.
 Коли "вуглеводнева група" згаданої вище "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" є C_{3-8} циклоалкільною групою, C_{3-8} циклоалкенільною групою, C_{6-14} арильною
 50 групою, C_{6-14} арил C_{1-6} алкільною групою або C_{6-14} арил C_{1-6} алкіл C_{6-14} арильною групою, прикладами замісника "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" є замісник, що вибирають з
 (1) згадана вище група замісників А,
 (2) C_{1-3} алкілендіокси група (наприклад, метилендіокси, етилендіокси),
 55 (3) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 5 атомів галогену, і
 (4) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 5-членну гетероциклічну групу (наприклад, імідазоліл, триазоліл), що містить 2 або 3 атоми азоту як кільцеутворюючі атоми, окрім атома вуглецю,
 і т.і..

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 5, переважно 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкокси групи" є C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, пропокси, бутокси, пентилокси), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є метокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопрокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси, гексилокси і т.і..

Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілтію групи" є C_{1-6} алкілтію група (наприклад, метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, втор-бутилтію, трет-бутилтію), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є метилтію, дифторметилтію, трифторметилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, 4,4,4-трифторбутилтію, пентилтію, гексилтію і т.і..

Прикладами "4-7-членної гетероциклічної групи" згаданої вище "4-7-членної гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" є 4-7-членна (переважно, 5-7-членна) гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню і т.і.. Переважними прикладами 4-7-членної гетероциклічної групи є 4-7-членна (переважно, 5-7-членна) неароматична гетероциклічна група, така як піролідиніл (наприклад, 1-, 2- або 3-піролідиніл); імідазолідиніл (наприклад, 1-, 2-, 4- або 5-імідазолідиніл); імідазолініл (наприклад, 2- або 4-імідазолініл); піразолідиніл (наприклад, 2-, 3- або 4-піразолідиніл); піперидиніл (наприклад, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл); піперазиніл (наприклад, 1- або 2-піперазиніл); тетрагідропіраніл; морфолініл; тіоморфолініл; дигідропіразоліл і т.і.; і

5-7-членна ароматична гетероциклічна група, така як тієніл (наприклад, 2- або 3-тієніл); фурил (наприклад, 2- або 3-фурил); піроліл (наприклад, 1-, 2- або 3-піроліл); імідазоліл (наприклад, 1-, 2- або 4-імідазоліл); тіазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-тіазоліл); оксазоліл (наприклад, 2-, 4- або 5-оксазоліл); ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл); ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл); піридил (наприклад, 2-, 3- або 4-піридил); піразоліл (наприклад, 1-, 3- або 4-піразоліл); піразиніл (наприклад, 2-піразиніл); піримідил (наприклад, 2-, 4- або 5-піримідил); піридазиніл (наприклад, 3- або 4-піридазиніл); оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазол-5-іл; 1,2,4-оксадіазол-3-іл); тіадіазоліл (наприклад, 1,2,4-тіадіазол-5-іл; 1,2,4-тіадіазол-3-іл); триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазол-1-іл; 1,2,3-триазол-4-іл; 1,2,4-триазол-1-іл; 1,2,4-триазол-3-іл); тетразоліл (наприклад, 1- або 5-тетразоліл); піраніл (наприклад, 2-, 3- або 4-піраніл) і т.і..

Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкіл-карбонільної групи" є C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл, гексаноїл), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є ацетил, монохлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл, гексаноїл і т.і..

Прикладами згаданої вище " C_{1-6} алкокси-карбонільної групи" є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.і..

Прикладами "гетероциклікарбонільної групи" згаданої вище "гетероциклікарбонільної групи, що необов'язково має замісник(и)" є нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл (наприклад, 2-теноїл, 3-теноїл), фуроїл (наприклад, 2-фуроїл, 3-фуроїл), морфолінокарбоніл, піперидинокарбоніл, піролідин-1-ілкарбоніл, індолілкарбоніл і т.і..

Прикладами "гетероциклікарбамоїльної групи" згаданої вище "гетероциклікарбамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и)" є морфолінокарбамоїл, піперидинокарбамоїл, піридилкарбамоїл (наприклад, 2-піридилкарбамоїл, 3-піридилкарбамоїл, 4-піридилкарбамоїл), тієнілкарбамоїл (наприклад, 2-тієнілкарбамоїл, 3-тієнілкарбамоїл), індолілкарбамоїл і т.і..

Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілсульфонільної групи" є C_{1-6} алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є метилсульфоніл, дифторметилсульфоніл, трифторметилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл, гексилсульфоніл і т.і..

Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкіл-карбоніламіно групи" є C_{1-6} алкіл-карбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є ацетиламіно, трифторацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно і т.і..

Прикладами замісника згаданої вище "5-7-членної гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)", "гетероциклікарбонільної групи, що необов'язково має замісник(и)" і "гетероциклікарбамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и)" є замісник, що вибирають з наступних замісників групи В і т.і..

- 5 [Група замісників В]
- (1) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод),
- (2) C₁₋₃ алкілендіокси група (наприклад, метилендіокси, етилендіокси),
- (3) нітро група,
- (4) ціано група,
- 10 (5) оксо група,
- (6) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкільна група,
- (7) карбамоїл-C₁₋₆ алкільна група (наприклад, карбамоїлметил),
- (8) необов'язково галогенована C₃₋₆ циклоалкільна група,
- (9) C₆₋₁₄ арильна група (наприклад, феніл, нафтил),
- 15 (10) C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільна група (наприклад, бензил, фенетил),
- (11) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкокси група,
- (12) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілтіо група,
- (13) гідрокси група,
- (14) аміно група,
- 20 (15) моно- або ди-C₁₋₆ алкіламіно група (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),
- (16) формільна група,
- (17) карбокси група,
- 25 (18) карбамоїльна група,
- (19) тіокарбамоїльна група,
- (20) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкіл-карбонільна група,
- (21) C₁₋₆ алкокси-карбонільна група,
- (22) C₂₋₆ алкенілокси-карбонільна група (наприклад, алілоксикарбоніл),
- 30 (23) C₆₋₁₄ арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл),
- (24) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїльна група (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл),
- (25) моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбамоїльна група (наприклад, бензилкарбамоїл),
- (26) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілсульфонільна група,
- 35 (27) C₆₋₁₄ арилсульфонільна група (наприклад, фенілсульфоніл),
- (28) сульфамойльна група,
- (29) моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-сульфамойльна група (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл),
- (30) форміламіно група,
- 40 (31) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкіл-карбоніламіно група,
- (32) C₁₋₆ алкокси-карбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно),
- (33) C₁₋₆ алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),
- 45 (34) C₁₋₆ алкіл-карбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),
- (35) C₁₋₆ алкокси-карбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),
- (36) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, тетразоліл, тіазоліл, оксазоліл, фурил, тієніл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, піридил, піримідил, тіадіазоліл), що
- 50 необов'язково має 1 - 3 C₁₋₆ алкільні групи,
- (37) дигідропіразолільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з C₁₋₆ алкільної групи і оксо групи,
- (38) піперазинільна група, що має 1 - 3 C₁₋₆ алкільні групи,
- (39) піперидильна група, що необов'язково має одну оксо групу,
- 55 (40) C₁₋₆ алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену, фенільної групи, імідазолільної групи і триазолільної групи,
- (41) C₁₋₆ алкокси група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,
- (42) C₁₋₆ алкілсульфоніламіно група,

- (43) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і C_{1-6} алкільної групи,
 (44) фенокси група,
 (45) фенілкарбоніламіно група,
 5 (46) бензилоксикарбоніламіно група, і
 (47) бензиламіно група.

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

- Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкільної групи" є C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, гексил), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод). Специфічними прикладами є метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, пропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутил, 4,4,4-трифторбутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил, 6,6,6-трифторгексил і т.і..

- Прикладами згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{3-6} циклоалкільної групи" є C_{3-6} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил), що необов'язково має 1 - 5, переважно 1 - 3, атомів галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод) і т.і.. Специфічними прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 4,4-дихлорциклогексил, 2,2,3,3-тетрафторциклопентил, 4-хлорциклогексил і т.і..

- Прикладами кожної згаданої вище "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкокси групи", "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілтіо групи", "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілкарбонільної групи", " C_{1-6} алкокси-карбонільної групи", "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілсульфонільної групи" і "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкілкарбоніламіно групи" є групи згадані як "замісник" згаданої вище "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)".

- Прикладами "гетероциклічної групи" "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" для A, R, Y^1 , Y^2 або Y^3 , і "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" представлені як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 є (i) ароматична гетероциклічна група, (ii) неароматична гетероциклічна група і (iii) 7-10-членна місткована гетероциклічна група, кожна з яких містить, як кільце-утворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню.

- Тут, прикладами "ароматичної гетероциклічної групи" є 4-14-членна (переважно 4-10-членна) ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і т.і.. Переважними прикладами "ароматичної гетероциклічної групи" є моноциклічна ароматична гетероциклічна група, така як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідил, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тριαзоліл, тетразоліл, фуразаніл, піраніл і т.і.;

- конденсована поліциклічна (переважно біциклічна або трициклічна) ароматична гетероциклічна група, така як бензотієніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензотiazоліл, бензізотiazоліл, нафто[2,3-b]тієніл, феноксатієніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл (наприклад, 1,8-нафтиридиніл), хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталімідо, імідазопіридил, імідазотiazоліл, тієнопіридил і т.і..

- Прикладами "неароматичної гетероциклічної групи" є 4-14-членна (переважно 4-10-членна) неароматична гетероциклічна група, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню і т.і.. Переважними прикладами "неароматичної гетероциклічної групи" є моноциклічна неароматична гетероциклічна група, така як азетидиніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тiazолініл, тiazолідиніл, тетрагідротiazоліл, тетрагідроізотiazоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізоксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіримідил, тетрагідропіридазиніл, тетрагідропіраніл, азепаніл, морфолініл, тіоморфолініл, діазепаніл, азепініл, азоканіл, діазоканіл і т.і.;

- конденсована поліциклічна (переважно біциклічна або трициклічна) неароматична гетероциклічна група, така як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотiazоліл, дигідробензізотiazоліл, дигідронафто[2,3-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-c]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл,

гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтиридиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцинолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро- β -карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксантеніл, октагідроізохінолініл і т.і..

5 Переважними прикладами "7-10-членної місткової гетероциклічної групи" є хінуклідиніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл і т.і..

Прикладами замісника "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" є замісники, що вибирають із згаданої вище групи замісників В і т.і..

10 Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами ацильної групи "ацильної групи, що необов'язково має замісник(и)" представленої як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 є $-\text{COR}^{1A}$, $-\text{CO-OR}^{1A}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{1A}$, $-\text{SOR}^{1A}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{1A})(\text{OR}^{2A})$, де R^{1A} і R^{2A} є кожен незалежно атом водню, вуглеводнева група або гетероциклічна група, і т.і..

15 Прикладами "вуглеводневої групи" для R^{1A} або R^{2A} є "вуглеводневі групи" приведені для "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" представленої як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 . Вуглеводнева група є переважно C_{1-6} алкільною групою, C_{2-6} алкенільною групою, C_{3-8} циклоалкільною групою, C_{3-8} циклоалкенільною групою, C_{6-14} арильною групою, C_{6-14} арил C_{1-6} алкільною групою і т.і..

20 Прикладами "гетероциклічної групи" для R^{1A} або R^{2A} є "гетероциклічні групи" приведені для "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" представленої як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 . Гетероциклічна група є переважно тіазолілом, оксазолілом, ізотіазолілом, ізоксазолілом, піразолілом, піридилілом, піразинілом, бензоксазолілом, бензотіазолілом, хінолілом, ізохінолілом, піролідинілом, піперидинілом, піперазинілом і т.і..

25 Ацильна група необов'язково має 1 - 3 замісників в придатному положенні(ях). Прикладами таких замісників є необов'язково галогенована C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил); необов'язково галогенована C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси); атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод); нітро група; гідрокси група; аміно група (наприклад, метиламіно, диметиламіно) необов'язково моно- або ди-заміщена C_{1-6} алкільною групою (наприклад, метил, етил); C_{1-6} алкокси-карбоніламіно група (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно) і т.і..

35 Переважними прикладами ацильної групи є формільна група, карбоксильна група, C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексаноїл), C_{2-6} алкеніл-карбонільна група (наприклад, кротоноїл), C_{3-8} циклоалкіл-карбонільна група (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), C_{3-8} циклоалкеніл-карбонільна група (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), C_{6-14} арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл), C_{6-14} арил C_{1-6} алкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл, фенетилкарбоніл), ароматична гетероциклілкарбонільна група (наприклад, нікотиноїл, ізонікотиноїл), неароматична гетероциклілкарбонільна група (наприклад, піролідинілкарбоніл, піперидинілкарбоніл), C_{1-6} алкокси-карбонільна група (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), C_{6-14} арилокси-карбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси-карбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), C_{1-6} алкілсульфінільна група (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), C_{1-6} алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл), C_{6-14} арилсульфонільна група (наприклад, фенілсульфоніл), фосфоно група, моно- або ди- C_{1-6} алкілфосфоно група (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно) і т.і..

50 Прикладами "аміно групи, що необов'язково має замісник(и)", "карбамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и)" і "сульфамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и)" представленої як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 є аміно група, карбамоїльна група і сульфамоїльна група, кожна з яких необов'язково має 1 або 2 замісників, що вибирають з

55 (1) "вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и)", "ацильна група, що необов'язково має замісник(и)" і "гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и)", кожна представлена як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 ; і

60 (2) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 замісники, що вибирають з C_{1-6} алкільної групи (наприклад, метил, етил), C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил), C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл) і C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група (наприклад, бензил). Коли атом азоту, що містить аміно група, карбамоїльна група і сульфамоїльна група, заміщений двома замісниками, замісники можуть утворювати, разом з сусіднім атомом азоту,

азотвмісний гетероцикл. Прикладами "азотвмісного гетероциклу" є 5-7-членний азотвмісний гетероцикл, що містить один атом азоту як кільце-утворювальний атом, окрім атома вуглецю, і необов'язково додатково містить 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню. Переважними прикладами азотвмісного гетероциклу є піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін і т.і..

"Аміно група, що необов'язково має замісник(и)", "карбамоїльна група, що необов'язково має замісник(и)" і "сульфамоїльна група, що необов'язково має замісник(и)" є переважно аміно групою, карбамоїльною групою і сульфамоїльною групою, відповідно, кожна з яких необов'язково має "1 або 2 замісники, що вибирають з C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₈ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи, C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкільної групи, C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, C₆₋₁₄ арил-карбонільної групи, C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, ароматичної гетероциклікарбонільної групи, неароматичної гетероциклікарбонільної групи, C₁₋₆ алкокси-карбонільної групи, ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїльної групи і моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, аміно групи і карбамоїльної групи".

Переважними прикладами аміно групи, що необов'язково має замісник(и) є аміно група, моно- або ди-C₁₋₆ алкіламіно група (наприклад, метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ди-C₂₋₆ алкеніламіно група (наприклад, діаліламіно), моно- або ди-C₃₋₈ циклоалкіламіно група (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ди-C₆₋₁₄ ариламіно група (наприклад, феніламіно), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіламіно група (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогенована C₁₋₆ алкіл)-карбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-карбоніламіно група (наприклад, бензоїламіно), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбоніламіно група (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ди-ароматична гетероциклікарбоніламіно група (наприклад, нікотиноїламіно, ізонікотиноїламіно), моно- або ди-неароматична гетероциклікарбоніламіно група (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ди-C₁₋₆ алкокси-карбоніламіно група (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), ароматична гетероцикліламіно група (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіно група, (моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїл)аміно група (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбамоїл)аміно група (наприклад, бензилкарбамоїламіно) і т.і..

Переважними прикладами карбамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и) є карбамоїльна група, моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбамоїльна група (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл), моно- або ди-C₂₋₆ алкеніл-карбамоїльна група (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди-C₃₋₈ циклоалкіл-карбамоїльна група (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-карбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-карбамоїльна група (наприклад, бензилкарбамоїл, фенетилкарбамоїл), моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбоніл-карбамоїльна група (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-карбоніл-карбамоїльна група (наприклад, бензоїлкарбамоїл), ароматична гетероциклікарбамоїльна група (наприклад, піридилкарбамоїл), і азотвмісна гетероциклікарбонільна група (наприклад, морфолінокарбоніл).

Переважними прикладами сульфамоїльної групи, що необов'язково має замісник(и) є сульфамоїльна група, моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-сульфамоїльна група (наприклад, метилсульфамоїл, етилсульфамоїл, диметилсульфамоїл, діетилсульфамоїл, N-етил-N-метилсульфамоїл), моно- або ди-C₂₋₆ алкеніл-сульфамоїльна група (наприклад, діалілсульфамоїл), моно- або ди-C₃₋₈ циклоалкіл-сульфамоїльна група (наприклад, циклопропілсульфамоїл, циклогексилсульфамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-сульфамоїльна група (наприклад, фенілсульфамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил C₁₋₆ алкіл-сульфамоїльна група (наприклад, бензилсульфамоїл, фенетилсульфамоїл), моно- або ди-C₁₋₆ алкіл-карбоніл-сульфамоїльна група (наприклад, ацетилсульфамоїл, пропіонілсульфамоїл), моно- або ди-C₆₋₁₄ арил-карбоніл-сульфамоїльна група (наприклад, бензоїлсульфамоїл), ароматична гетероциклісульфамоїльна група (наприклад, піридилсульфамоїл) і т.і..

Прикладами "гідрокси групи, що необов'язково має замісник" і "сульфанільної групи, що необов'язково має замісник" представленої як замісник для Q¹, Q², Q³, Q⁴, Z¹, Z² або Z³ є гідрокси група і сульфанільна група, кожна необов'язково має замісник, що вибирають з "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)", "ацильної групи, що необов'язково

має замісник(и)” і “гетероциклічної групи, що необов’язково має замісник(и)” кожен представлений як замісник для Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , Z^1 , Z^2 або Z^3 .

“Гідрокси група, що необов’язково має замісник(и)” і “сульфанільна група, що необов’язково має замісник(и)” є переважно гідрокси групою і сульфанільною групою, кожна необов’язково має

5 “замісник, що вибирають з C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{6-14} арил C_{1-6} алкільної групи, C_{1-6} алкіл-карбонільної групи, C_{6-14} арил-карбонільної групи і ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов’язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), необов’язково галогенованої C_{1-6} алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, аміно групи і карбамойльної групи”.

10 Переважними прикладами гідрокси групи, що необов’язково має замісник(и) є гідрокси група, C_{1-6} алкокси група (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, ізопентилокси, неопентилокси, гексилокси), C_{2-6} алкенілокси група (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), C_{3-8} циклоалкілокси група (наприклад, циклогексилокси), C_{6-14} арилокси група (наприклад, фенокси, нафтилокси), C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група (наприклад, бензилокси, феноетилокси), C_{1-6} алкіл-карбонілокси група (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), C_{6-14} арил-карбонілокси група (наприклад, бензоїлокси), ароматична гетероциклілокси група (наприклад, піридилокси) і т.і..

20 Переважними прикладами сульфанільної групи, що необов’язково має замісник(и) є сульфанільна група, C_{1-6} алкілтіо група (наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, ізобутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, пентилтіо, ізопентилтіо, неопентилтіо, гексилтіо), C_{2-6} алкенілтіо група (наприклад, алілтіо, 2-бутенілтіо, 2-пентенілтіо, 3-гексенілтіо), C_{3-8} циклоалкілтіо група (наприклад, циклогексилтіо), C_{6-14} арилтіо група (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо), C_{6-14} арил C_{1-6} алкілтіо група (наприклад, бензилтіо, феноетилтіо), C_{1-6} алкіл-карбонілтіо група (наприклад, ацетилтіо, пропіонілтіо, бутирилтіо, ізобутирилтіо, півалоїлтіо), C_{6-14} арил-карбонілтіо група (наприклад, бензоїлтіо), ароматична гетероциклілтіо група (наприклад, піридилтіо) і т.і..

Прикладами “вуглеводневої групи” “ациклічної вуглеводневої групи, що необов’язково має замісник(и)” для X є

30 (1) C_{1-6} алкільна група (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил),

(2) C_{2-6} алкенільна група (наприклад, вініл, аліл, ізопропеніл, 2-бутеніл),

(3) C_{2-6} алкінільна група (наприклад, етиніл, пропаргіл, 2-бутиніл) і т.і..

Прикладами замісника “ациклічної вуглеводневої групи, що необов’язково має замісник(и)”

35 для X є

замісники, що вибирають із згаданої вище групи замісників A і т.і..

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 5, переважно 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами “насиченої циклічної групи” “насиченої циклічної групи, що необов’язково має замісник(и)” для X є

40 (1) C_{3-8} циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил),

(2) 4-14-членна (переважно 4-8-членна, більш переважно 5- або 6-членна) насичена гетероциклічна група (наприклад, азетидиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, піразолідиніл, тіазолідиніл, оксазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізооксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, азебаніл, діазепаніл, оксазепаніл, тіазепаніл, азоканіл, діазоканіл), що містять, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і т.і..

50 Прикладами замісника “насиченої циклічної групи, що необов’язково має замісник(и)” для X є замісники, що вибирають із згаданої вище групи замісників B і т.і..

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

55 Прикладами “кільця” “кільця, що необов’язково має замісник(и)” необов’язково сформованого A і R, зв’язаними один з одним, разом з сусіднім карбонілом і атомом азоту є 5-7-членний моноциклічний азотвмісний неароматичний гетероцикл (наприклад, 2-оксопіролідин, 2-оксопіперидин, 2-оксопіперазин, 3-оксоморфолін, 3-оксотіоморфолін), і 4-10-членний гетероцикл (наприклад, дигідроізоіндол), кожен з яких містить один атом азоту як кільце-утворювальний атом, окрім атома вуглецю, і необов’язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і має 1 або 2 оксо групи,

60

і т.і..

Прикладами замісника "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого A і R, зв'язаними один з одним, є замісники, що вибирають із згаданої вищї групи замісників B і т.і..

5 Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами "кільця" "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого Q¹ і Q², і Q³ і Q⁴, зв'язаних один з одним, разом з сусідніми атомами вуглецю є 5- або 6-членне ароматичне кільце або неароматичне кільце, кожне з яких необов'язково містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 3 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню і т.і.. Прикладами "ароматичного кільця" є бензол, тіофен, фуран, пірол, піразол, імідазол, тіазол, оксазол, ізотіазол, ізоксазол, оксадіазол, тіадіазол, триазол, піридин, піразин, прімідін, піридазин, піран і т.і.. Прикладами "неароматичного кільця" є циклопентен, циклогексен, циклогексадієн, дигідротіофен, дигідрофуран, піролін, піразолін, імідазолін, тіазолін, оксазолін, ізотіазолін, ізоксазолін, тетрагідропіридин, дигідропіридин, тетрагідропіразин, дигідропіразин, тетрагідропіримідин, дигідропіримідин, тетрагідропіридазин, дигідропіридазин, дигідропіран і т.і..

20 Прикладами замісника "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого Q¹ і Q², і Q³ і Q⁴, зв'язаних один з одним, є замісники, що вибирають із згаданої вищї групи замісників B і т.і..

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

25 Прикладами "кільця" "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого X і Y¹, зв'язаних один з одним, разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю є 5-7-членний азотвмісний неароматичний гетероцикл, що містить один атом азоту як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, і необов'язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню і т.і.. Прикладами "азотвмісного неароматичного кільця" є піролідін, піролін, піразолін, імідазолін, тіазолідін, оксазолідін, ізотіазолідін, ізоксазолідін, тіазолін, оксазолін, ізотіазолін, ізоксазолін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, азепан, діазепан, оксазепан, тіазепан і т.і..

30 Прикладами замісника "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого X і Y¹, зв'язаними один з одним, є замісники, що вибирають із згаданої вищї групи замісників B і т.і..

35 Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Прикладами "кільця" "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого Y¹ і Y², зв'язаними один з одним, разом з сусіднім атомом вуглецю є

40 (1) C₃₋₈ циклоалканове кільце (наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан),

(2) 2,3-дигідроінденове кільце,

(3) флуоренове кільце,

(4) 4-14-членний (переважно 4-10-членний) неароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню і т.і..

45 Переважними прикладами "неароматичного гетероциклу" є моноциклічний неароматичний гетероцикл, такий як азетидин, тетрагідротіофен, тетрагідрофуран, піролін, піролідін, імідазолін, імідазолідін, оксазолін, оксазолідін, піразолін, піразолідін, тіазолін, тіазолідін, тетрагідротіазолін, тетрагідроізотіазолін, тетрагідрооксазолін, тетрагідроізоксазолін, піперидин, піперазин, тетрагідропіридин, дигідропіридин, тетрагідропіримідин, тетрагідропіридазин, тетрагідропіран, азепан, морфолін, тіоморфолін, діазепан, азепін, азокан, діазокан, тетрагідротіопіран і т.і.;

55 конденсований поліциклічний (переважно біциклічний або трициклічний) неароматичний гетероцикл, такий як дигідробензофуран, дигідробензімідазол, дигідробензоксазол, дигідробензотіазол, дигідробензізотіазол, дигідронафто[2,3-b]тіофен, тетрагідроізохінолін, тетрагідрохінолін, індолін, ізоіндолін, тетрагідротієно[2,3-c]піридин, тетрагідробензазепін, тетрагідрохіноксалін, тетрагідрофенантридин, гексагідрофенотіазин, гексагідрофеноксазин, тетрагідрофалазин, тетрагідронафтиридин, тетрагідрохіназолін, тетрагідроцинолін, тетрагідрокарбазол, тетрагідро-β-карболін, тетрагідроакридин, тетрагідрофеназин, тетрагідротіоксантен, октагідроізохінолін, 8-азабіцикло[3.2.1]октан і т.і..

Прикладами замісника "кільця, що необов'язково має замісник(и)" необов'язково сформованого Y^1 і Y^2 , зв'язаними один з одним, є замісники, що вибирають із згаданої вище групи замісників В і т.і..

Кількість замісників є, наприклад, 1 - 3. Коли кількість замісників є два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Переважно, Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група, і Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атомом водню.

Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 є кожен більш переважно атомом водню.

Z^1 , Z^2 і Z^3 є кожен переважно атомом водню.

А є переважно вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), більш переважно,

(1) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл, біфеніл), що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(а) атом галогену,

(b) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 5 атомів галогену,

(c) C_{6-14} арилокси група,

(d) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група,

(e) C_{6-14} арил-карбоніламіно група,

(f) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіламіно група, і

(g) 5-7-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і необов'язково має оксо групу,

(2) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси-карбоніламіно групу, або

(3) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіл C_{6-14} арильна група.

Р є переважно атом водню або C_{1-6} алкільна група, більш переважно, атом водню.

Х є переважно атом водню або C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена однією C_{3-6} циклоалкільною групою, більш переважно, атом водню або C_{1-6} алкільна група, ще переважно, атом водню.

Переважно, Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно

(1) атом водню,

(2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з аміно групи, C_{1-6} алкокси групи, фенільної групи, фенілокси групи і бензилокси групи,

(3) C_{3-8} циклоалкільна група,

(4) фенільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену, C_{1-6} алкокси групи, C_{1-3} алкілендіокси групи і ди- C_{1-6} алкіламіно групи,

(5) піридинільна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи,

(6) нафтильна група,

(7) біфенілільна група,

(8) тієнільна група,

(9) імідазолільна група,

(10) тiazолільна група,

(11) піперидильна група, що необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкільні групи,

(12) імідазопіридинільна група,

(13) імідазотіазолільна група,

(14) тієнопіридинільна група, або

(15) 1,8-нафтиридинільна група.

В іншому переважному втіленні, Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно

(1) атом водню,

(2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(а) аміно група,

(b) C_{1-6} алкокси група,

(c) C_{6-14} арилокси група, і

(d) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група,

(3) C_{3-8} циклоалкільна група,

(4) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл, нафтил, біфеніл), що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(а) атом галогену,

(b) C_{1-6} алкокси група, і

(c) C_{1-3} алкілендіокси група,

(5) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, або

(6) 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил, тієніл), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи.

Також переважним є втілення, де X і Y^1 є зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю, 5-7-членний моноциклічний азотвмісний неароматичний гетероцикл (наприклад, піролідін), що містить один атом азоту як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, і необов'язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню.

Коли X і Y^1 є зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю, кільце, що необов'язково має замісник(и), Y^2 і Y^3 є кожен переважно атомом водню.

Також переважним є втілення, де Y^1 і Y^2 є зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

C_{3-8} циклоалканове кільце,

піролідинове кільце,

піперидинове кільце,

тетрагідропіранове кільце,

2,3-дигідроінденове кільце,

флуоренове кільце,

8-азабікло[3.2.1]октанове кільце, або

тетрагідротіопіранове кільце, кожне з яких необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають

з

(1) атом галогену,

(2) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з атома галогену і фенільної групи,

(3) C_{3-6} циклоалкільна група,

(4) оксо група,

(5) фенільна група,

(6) C_{2-6} алкенілокси-карбонільна група, і

(7) C_{1-6} алкіл-карбонільна група.

Також переважним є втілення, де Y^1 і Y^2 є зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

(1) C_{3-8} циклоалкан (наприклад, циклогептан, циклооктан),

(2) 2,3-дигідроінден,

(3) флуорен, або

(4) 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл (наприклад, піперидин), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

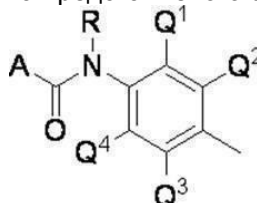
(a) C_{1-6} алкільна група,

(b) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, і

(c) C_{2-6} алкенілокси-карбонільна група.

Коли Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю кільце, що необов'язково має замісник(и), X і Y^3 є кожен переважно атомом водню.

У формулі (I), розташування замісника представленого формулою



і замісника представленого формулою $-N(X)-C(Y^1)(Y^2)(Y^3)$ на циклопропановому кільці має переважно транс-форму, ніж цис-форму.

Специфічними переважними прикладами сполуки (I) є наступна сполука.

[Сполука A]

Сполука (I) де

A є

(1) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл, біфеніліл), що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) атом галогену,

(b) C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має 1 - 5 атомів галогену,

- (c) C_{6-14} арилокси група,
- (d) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група,
- (e) C_{6-14} арил-карбоніламіно група,
- (f) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіламіно група, і

5 (g) 5-7-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидиніл), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і необов'язково має оксо групу,

(2) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, що необов'язково має C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси-карбоніламіно групу, або

10 (3) C_{6-14} арил C_{1-6} алкіл C_{6-14} арильна група;

R є атом водню;

Q^1 , Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атомом водню;

X є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно

15 (1) атом водню,

(2) C_{1-20} алкільна група, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) аміно група,

(b) C_{1-6} алкокси група,

(c) C_{6-14} арилокси група, і

20 (d) C_{6-14} арил C_{1-6} алкілокси група,

(3) C_{3-8} циклоалкільна група,

(4) C_{6-14} арильна група (наприклад, феніл, нафтил, біфеніл), що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

(a) атом галогену,

25 (b) C_{1-6} алкокси група, і

(c) C_{1-3} алкілендіокси група,

(5) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, або

(6) 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил, тієніл), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і необов'язково має 1 - 3 C_{1-6} алкокси групи;

X і Y^1 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю, 5-7-членний моноциклічний азотвмісний неароматичний гетероцикл (наприклад, піролідін), що містить один атом азоту як кільце-утворювальний атом, окрім атома вуглецю, і необов'язково додатково містить один гетероатом, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню;

35 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю,

(1) C_{3-8} циклоалкан (наприклад, циклогептан, циклооктан),

(2) 2,3-дигідроінден,

40 (3) флуорен, або

(4) 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл (наприклад, піперидин), що містить, як кільцеутворювальний атом, окрім атома вуглецю, один або два гетероатоми, що вибирають з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і, що необов'язково має 1 - 3 замісники, що вибирають з

45 (a) C_{1-6} алкільна група,

(b) C_{6-14} арил C_{1-6} алкільна група, і

(c) C_{2-6} алкенілокси-карбонільна група; і

Z^1 , Z^2 і Z^3 кожен є атомом водню.

Сіллю сполуки формули (I) є переважно фармакологічно прийнятна сіль. Прикладами такої солі є солі з неорганічними основами, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основними або кислими амінокислотами.

Переважними прикладами солей з неорганічними основами є солі лужних металів, такі як солі натрію, солі калію і т.і., солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію, солі магнію і т.і., солі алюмінію, солі амонію.

55 Переважними приклади солей з органічними основами є солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, N,N-добензилетилендіаміном і т.і.

Переважними прикладами солей з неорганічними кислотами є солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.і.

60

Переважними прикладами солей з органічними кислотами є солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і т.і..

Переважними прикладами солей з основними амінокислотами є солі з аргініном, лізином, орнітином і т.і..

Переважними прикладами солей з кислими амінокислотами є солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою і т.і..

Сіль сполуки (I) є переважно сіллю з неорганічною кислотою (переважно, хлор водневою кислотою) або органічною кислотою (переважно, трифтороцтовою кислотою).

Сполука (I) також може бути використана як пролікарська форма. Пролікарською формою сполуки (I) є сполука, що перетворюється на сполуку (I) завдяки дією ферменту, шлункової кислоти і їм подібного за фізіологічних умов в живому тілі, тобто, сполука, що перетворюється на сполуку (I), під дією ферментного окислення, відновлення, гідролізу і т.і., і сполука, що перетворюється на сполуку (I) завдяки гідролізу і т.і. під дією шлункової кислоти і т.і. Пролікарською формою сполуки (I) може бути сполука, де аміногрупа сполуки (I) є ацильованою, алкілюваною або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки (I) є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, трет-бутилом, і т.і.); сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) є ацильованою, алкілюваною, фосфорильованою або борованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) є заміщеною ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумарилом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки (I) є естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (I) є заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером, етоксикарбонілоксидетилловим естером, фталідилловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилловим естером, циклогексиксикарбонілетилловим естером або метиламідом); і їм подібні. Будь-яку з цих сполук можна одержати з сполуки (I) за способами відомими безпосередньо.

Пролікарською формою сполуки (I) може бути сполука, що перетворюється на сполуку (I) за фізіологічних умов як описано в Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

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

Сполука (I) мічена або заміщена ізотопом може бути використана, наприклад, як індикатор в позитрон-емісійній томографії (PET) (PET індикатор), і корисна в галузі медичної діагностики і т.і..

Сполука (I) може бути ангідратом або гідратом. Сполука (I) може бути сольватом або несольватом. Крім того, сполука (I) може бути дейтерованою сполукою.

Сполука (I) може бути кристалічною і окремий кристал, і суміші кристалів охоплюються сполукою (I). Кристали можна одержати кристалізацією згідно із способами кристалізації відомими по суті.

Крім того, сполука (I) може бути фармацевтично прийнятним співкристалом або співкристалічною сіллю. Тут, співкристал або співкристалічна сіль означає кристалічну речовину, що містить дві або більше певних речовин, які є твердими при кімнатній температурі, які мають різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність, стабільність і т.і.). Співкристал або співкристалічну сіль можна одержати співкристалізацією за способом відомим по суті.

Коли сполука (I) має ізомери, такі як оптичні ізомери, стереоізомери, регіоізомери, ротаційні ізомери, геометричні ізомери і т.і., один з ізомерів і суміш також охоплюється сполукою (I).

Сполука (I) і її пролікарська форма (тут далі іноді просто згадується як сполука представленого винаходу) проявляє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, карциногенність) і може бути призначена як вона є або у формі фармацевтичної композиції (в представленому описі іноді згадується як "медикамент представленого винаходу") після змішування з фармакологічно прийнятним носієм і їм подібним ссавцю (наприклад, людині, миші, щуру, кролю, собаці, коту, великій рогатій худобі, коню, свині, примату) як агент для профілактики або лікування різних захворювань згаданих далі.

Тут, як фармакологічно прийнятний носій використовуються різні органічні або неорганічні носії, що зазвичай використовують як матеріали для фармацевтичних рецептур. Носії додаються як розріджувачі, змащувальні агенти, зв'язувальні агенти, дезінтегратори у тверді рецептури; і як розчинники, помічник розчинення, суспендувальні агенти, ізотонічні агенти, буфери, пом'якшуючі агенти і їм подібні у рідкі рецептури. Коли необхідно, можуть бути використані добавки для фармацевтичних рецептур, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі і їм подібні.

Переважаючими прикладами розріджувача є наступні: лактоза, цукроза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, α -крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гуміарабік, пулулан, світлий кремнієвий ангідрид, синтетичний силікат алюмінію і магнію алюмометасилікат.

Переважаючими прикладами змащувального агента є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдна кремнієва кислота і т.і..

Переважаючими прикладами зв'язувальних агентів є наступні: α -крохмаль, сахароза, желатин, гуміарабік, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, цукроза, D-маніт, трехалоza, декстрин, пулулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон.

Переважаючими прикладами дезінтегруючих агентів є наступні: лактоза, цукроза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоза, натрій карбоксиметилкрохмаль, світлий кремнієвий ангідрид, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза.

Переважаючими прикладами розчинників є наступні: вода для ін'єкції, фізіологічний розчин солі, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія і олія з насіння бавовнику.

Переважаючими прикладами помічників розчинення є наступні: поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трехалоza, бензилбензоат, етанол, трисамінометан, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію, ацетат натрію.

Переважаючими прикладами суспендувальних агентів є поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінопропіонат, лецитин, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, моностеарат гліцерину і їм подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і їм подібні; полісорбати, поліоксиетилен, гідрована касторова олія.

Переважаючими прикладами ізотонічних агентів є хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт і глюкоза.

Переважаючими прикладами буфера є фосфатний буфер, ацетатний буфер, карбонатний буфер і цитратний буфер.

Переважаючими прикладами пом'якшувального агента є бензиловий спирт.

Переважаючими прикладами консерванту є п-оксибензоат, хлорбутанол, бензиловий спирт, феноліловий спирт, дегідрооцтова кислота і сорбінова кислота.

Переважаючими прикладами антиоксидантів є сульфіти і аскорбати.

Переважаючими прикладами барвника є водорозчинні їстівні дігтьові пігменти (наприклад, харчові барвники, такі як Food Color Red Nos. 2 і 3, Food Color Yellow Nos. 4 і 5, Food Color Blue Nos. 1 і 2 і їм подібні), водонерозчинні фарблякові пігменти (наприклад, алюмінієві солі згаданих вище водорозчинних їстівних дігтьових пігментів), натуральні пігменти (наприклад, β -каротин, хлорофіл, червоний оксид заліза).

Переважаючими прикладами підсолоджувачів є натрій сахарин, дикалій гліциризинат, аспартам і стевія.

Прикладами дозованої форми медикаменту представленого винаходу є оральні рецептури, такі як таблетка (включаючи сублінгвальну таблетку, таблетку, що руйнується в ротовій порожнині), капсула (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), гранула, порошок, троше, сироп, емульсія, суспензія і т.і.; і парентеральні агенти, такі як ін'єкція (наприклад, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, інтраперітонеальна ін'єкція, крапельна інфузія), зовнішня рецептура (наприклад, термальна композиція, мазь), супозиторій (наприклад, ректальний супозиторій, вагінальний супозиторій), драже, назальна рецептура, легенева рецептура (інгалянт), краплі для очей і т.і., що можуть бути, відповідно, безпечно введенні орально або парентерально.

Ці рецептури можуть бути рецептурами з контрольованим вивільненням (наприклад, мікрокапсули з тривалим вивільненням), такі як рецептура негайного вивільнення, рецептура тривалого вивільнення і т.і..

Медикамент представленого винаходу можна одержати за способами зазвичай використовуваними в галузі фармацевтичних рецептур, наприклад, способами описаними в Японській Фармакопеї і т.і..

5 Вміст сполуки представленого винаходу в медикаменті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми, дози сполуки представленого винаходу і т.і., Він, наприклад, становить приблизно 0,1 - 100 мас. %.

10 Сполука представленого винаходу має надзвичайну інгібувальну дію щодо LSD1 і може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент для різних захворювань у ссавців (наприклад, людини, миші, щура, кроля, собаки, кішки, великої рогатої худоби, коня, свині, мавпи). Однак, оскільки сполука представленого винаходу має низьку інгібувальну здатність щодо моноаміноксидази (MAO-A) і моноаміноксидази B (MAO-B) і високу селективність щодо LSD1, вона викликає незначні побічні ефекти.

15 Крім того, очікується, що сполука представленого винаходу проявляє, після потрапляння у мозок, супресійне зменшення метилювання гістону H3K4 і супресійне зменшення експресії mPHK Gad1, що є наслідком інгібування LSD1. Як результат, вона також є корисною як медикамент внаслідок надзвичайної активації нерву, поліпшення нервової пластичності, промотування нейрогенезу і промотування продукування BDNF.

20 Сполука представленого винахід може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент при раку. Прикладами раку є рак молочної залози, рак простати, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак легені, рак товстої кишки, ректальний рак, рак стравоходу, дуоденальний рак, рак язика, рак глотки, пухлина мозку, неуроїнома, немілоклітинний рак легені, мілоклітинний рак легені, рак печінки, рак нирки, рак жовчного протоку, рак тіла матки, рак шийки матки, рак яєчників, рак сечового міхура, рак шкіри, гемангіома, злоякісна лімфома, злоякісна меланома, рак щитовидної залози, пухлина кістки, васкулярна фіброма, ретинобластома, рак пенісу, педіатричний солідний рак, саркома Капосі, саркома Капосі внаслідок СНІДу, пухлина верхньої щелепи, фіброзна гістіоцитома, лейоміосаркома, рабдоміосаркома і лейкемія. Серед них, сполука може бути переважно використана для лікування раку простати, лейкемії і злоякісної лімфоми.

30 Відомо, що рівень H3K4me2, який є субстратом LSD1, корелюється з поліпшенням пам'яті (Nature 2007, Vol. 447, page 175), і сполука представленого винаходу, що має надзвичайну інгібувальну дію щодо LSD1, також може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент при нейродегенеративних захворюваннях.

35 Сполука представленого винаходу може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент при захворюваннях центральної нервової системи. Вона корисна як профілактичний або терапевтичний агент для таких захворювань як

40 (1) психіатричні захворювання [наприклад, депресія, глибока депресія, біполярна депресія, дистимічний розлад, емоційний розлад (сезонний афективний розлад і т.і.), рекурентна депресія, посттравматична депресія, стрес, депресивний симптом, манія, тривога, загальний тривожний розлад, синдром тривоги, паніка, фобія, соціальна фобія, соціальний тривожний розлад, обсесивний розлад, посттравматичний стессиндром, посттравматичний стресовий розлад, синдром Тоуретта, аутизм, синдром Мартіна-Белла, синдром Ретта, розлад адаптації, біполярний розлад, невроз, шизофренія, синдром хронічної втоми, невроз тривожності, компульсивний невроз, панічний розлад, епілепсія, симптом тривоги, стан розумової тривоги, емоційна ненормальність, циклотимія, нервовий еритизм, запаморочення, звичка, низький сексуальний потяг, гіперактивність з дефіцитом уваги (ADHD), психотична глибока депресія, невиліковна глибока депресія, стійка до лікування депресія],

50 (2) нейродегенеративні захворювання [наприклад, хвороба Альцгеймера, сенільна деменція Альцгеймерового типу, хвороба Паркінсона, хорея Хантінгтона, мультиінфарктна деменція, фронтотемпоральна деменція, фронтотемпоральна деменція з Паркінсонізмом, синдром прогресуючого супрануклеарного паралічу, синдром Піка, синдром Найменна-Піка, кортикобазальна дегенерація, синдром Дауна, васкулярна деменція, постенцефалітний паркінсонізм, деменція з тілом Леві, ВІЛ деменція, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), моторне захворювання нейрогенезу (MND), хвороба Крейтцфельда-Якоба або пріонове захворювання, церебральний параліч, синдром прогресуючого супрануклеарного паралічу, розсіяний склероз],

55 (3) вікозалежні розлади когнітивних функцій і пам'яті [наприклад, вікозалежні розлади пам'яті, сенільна деменція]

60 (4) розлади сну [наприклад, вроджені розлади сну (наприклад, психофізіологічна інсомнія і т.і.), набуті розлади сну, розлади циркадного ритму (наприклад, синдром зміни часової зони, розлад сну внаслідок зсуву робочого часу, нерегулярний режим сон-неспанья, синдром

відстроченої фази сну, синдром подовженої фази сну, не-24-годинний режим сон-неспанння і т.і.), парасомнія, розлади сну пов'язані із внутрішнім медичним або психіатричним розладом (наприклад, хронічне обструктивне легеневе захворювання, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, цереброваскулярна деменція, шизофренія, депресія, невроз тривожності), стресова інсомнія, інсомнія, інсомнічний невроз, синдром апное у вісній,

(5) респіраторна депресія викликана анестетиками, травматичне захворювання або нейродегенеративне захворювання і т.і.,

(6) травматичне пошкодження мозку, церебральна апоплексія, невротична анорексія, розлад харчування, анорексія нервоза, гіперорексія, інший розлад харчування, алкогольна залежність, зловживання алкоголем, алкогольна амнезія, алкогольна параноя, потяг до алкоголю, похмільний синдром, алкогольний психоз, алкогольна інтоксикація, алкогольні ревновці, алкогольна манія, алкоголь-залежний психіатричний розлад, алкогольне безумство, фармакофілія, фармакофобія, фармакоманія, наркоманія, мігрень, стресовий головний біль, кататонічний головний біль, діабетична невропатія, ожиріння, діабет, м'язовий спазм, хвороба Менієре, автономна атаксія, алопеція, глаукома, втрата слуху, гіпертензія, хвороба серця, тахікардія, застійна серцева недостатність, гіпервентиляція, бронхіальна астма, апное, синдром раптової смерті немовлят, запальне захворювання, алергічне захворювання, імпотенція, клімактеричний розлад, інфертильність, рак, синдром імунodefіциту викликаний ВІЛ інфекцією, синдром імунodefіциту викликаний стресом, цереброспінальний менінгіт, акромегалія, нетримання, метаболічний синдром, остеопороз, пептична виразка, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, стресовий гастроінтестинальний розлад, стресова блювота, стресова виразка, діарея, запор, постоперативний ілеїт і т.і..

Сполука представленого винаходу особливо корисна як профілактичний або терапевтичний агент для таких хвороб, як шизофренія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хорея Хантінгтона і т.і..

Оскільки сполука представленого винаходу має надзвичайну інгібувальну активність і дію щодо LSD1, очікується, що вона проявляє лікувальний ефект щодо згаданих вище захворювань.

Доза сполуки представленого винаходу змінюється в залежності від суб'єктів введення, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів і т.і.. Наприклад, для орального введення дорослим пацієнтам з раком, звичайна одинична доза становить приблизно 0,01 - 100 мг/кг маси тіла, переважно 0,1 - 50 мг/кг маси тіла, ще переважно 0,5 - 20 мг/кг маси тіла і ця доза переважно вводиться 1 - 3 рази на добу.

Сполука представленого винаходу може використовуватись у комбінації з медикаментом, таким як хіміотерапевтичний агент, імунотерапевтичний агент, медикамент, що має інгібувальну дію на фактор росту клітин і його рецептор (тут далі згадується як супровідний лікарський засіб).

При комбінуванні сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, можна досягти надзвичайний ефект, такий як

(1) можна зменшити дозу порівняно з окремим введенням сполуки представленого винаходу або супровідного лікарського засобу,

(2) супровідний лікарський засіб можна вибрати згідно із станом пацієнтів (середній стан, складний стан і т.і.),

(3) час лікування може бути довшим при виборі супровідного лікарського засобу, що має іншу дію і механізм дії, ніж сполука представленого винаходу,

(4) може спостерігатись тривалий лікувальний ефект при виборі супровідного лікарського засобу, що має іншу дію і механізм дії, ніж сполука представленого винаходу,

(5) може спостерігатись синергічна дія при комбінованому використанні сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу і т.і..

Тут далі, сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб, що використовуються в комбінації, згадуються як "комбінований агент представленого винаходу".

Коли використовується комбінований агент представленого винаходу, час введення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу не обмежується і сполука представленого винаходу або її фармацевтична композиція і супровідний лікарський засіб або її фармацевтична композиція можуть вводиться одночасно або можуть вводиться в різний час. Доза супровідного лікарського засобу може визначатись відповідно до клінічно використовуваної дози і може прийнятно вибиратись в залежності від суб'єкта, шляху введення, захворювання, комбінації і т.і..

Спосіб введення комбінованого агенту представленого винаходу спеціально не обмежується і він достатній для введення комбінації сполуки представленого винаходу і

супровідного лікарського засобу. Прикладами такого способу введення є наступні: (1) введення окремої рецептури одержаної шляхом одночасного формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, (2) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи один і той же шлях введення, (3) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи один і той же шлях введення, (4) одночасне введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення, (5) розділене в часі введення двох видів рецептур одержаних шляхом окремого формулювання сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу, використовуючи різні шляхи введення (наприклад, введення спочатку сполуки представленого винаходу і потім супровідного лікарського засобу, або введення у зворотному порядку) і т.і..

Доза супровідного лікарського засобу може бути прийнятним чином визначена на основі дози, використовуваної в клінічній практиці. Співвідношення сполуки представленого винаходу і супровідного лікарського засобу може бути прийнятним чином визначено в залежності від суб'єкта введення, шляху введення, цільового захворювання, симптому, комбінації і т.і..

Наприклад, вміст сполуки представленого винаходу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 100 мас.%, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас.%, ще переважно приблизно від 0,5 до 20 мас.%, виходячи з усієї рецептури.

Вміст супровідного лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 100 мас.%, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас.%, ще переважно приблизно від 0,5 до 20 мас.%, виходячи з усієї рецептури.

Вміст добавок, таких як носії і т.і., в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від форми рецептури, і зазвичай становить приблизно від 1 до 99,99 мас.%, переважно приблизно від 10 до 90 мас.%, виходячи з усієї рецептури.

Коли сполука представленого винаходу і супровідний лікарський засіб формуються окремо в рецептурі, їх вмісти є подібними до згаданих вище.

Прикладами хіміотерапевтичного агента є алкілувальні агенти (наприклад, іприт, іприт-N-оксид гідрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотепа, карбоквон, імпросульфат тозилат, бусульфат, німустину гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, естрамутиносфат натрій, триетиленемеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, недаплатин, оксаліплатин, алтретамін, амбамустин, диброспідію гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рібомустин, темозоломід, треоосульфат, трофосфамід, зиностатин стімамаер, адозелесин, цистемустині, бізелесин), метаболічні антагоністи (наприклад, меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, тіоінозин, метотрексат, пеметрексед, еноцитабін, цитарабін, цитарабін оксфосфат, анцитабіну гідрохлорид, 5-FU (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабін, емітефур, капецитабін), аміноптерин, нелзарабін, леуковорин кальцій, таблоїд, бутонин, фолінат кальцій, левофолінат кальцій, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, ідоксиридин, мітогуазон, тіазофрин, амбамустині, бендамустині), протипухлинні антибіотики (наприклад, актинеоміцин D, актинеоміцин C, мітоміцин C, хромоміцин A3, блеоміцин гідрохлорид, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин гідрохлорид, акларубіцин гідрохлорид, пірарубіцин гідрохлорид, епірубіцин гідрохлорид, неокарциностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцинофілін, мітотан, зорубіцин гідрохлорид, мітоксантрон гідрохлорид, ідарубіцин гідрохлорид) і рослинні протипухлинні агенти (наприклад, етопозид, етопозид фосфат, вінбластин сульфат, вінкрестин сульфат, віндезин сульфат, теніпозид, паклітаксель, доцетаксель, вінорелбін).

Прикладами імунотерапевтичного агента є піцибаніл, крестин, шизофілан, лентінеан, убенімекс, інтерферон, інтерлейкін, макрофаглонон стимулюючий фактор, гранулоцитоклонію стимулюючий фактор, еритропоетин, лімфотоксин, BCG вакцина, коринібактерія, левамизол, полісахарид K, прокодазол і антитіло анти-CTLA4.

Прикладами "медикамента, що інгібує фактор росту клітин і його рецептора" є антитіло анти-VEGF (наприклад, Бевацизумаб), антитіло анти-HER2 (наприклад, Трастузумаб, Перцузумаб), антитіло анти-EGFR (наприклад, Цетуксумаб, Панітумумаб, Матузумаб, Німотузумаб), антитіло анти-VEGFR, антитіло анти-HGF, іматиніб мезилат, Ерлотиніб, Гефитиніб, Сорафеніб, Сунітінеб, Дасатиніб, Лапатиніб, Ваталаніб, 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-метокси-7-

[3-(1-піролідиніл)пропоксид]хіназолін (AZD-2171), Лестаутінеїб, Пазопаніб, Канертінеїб, Тангутінеїб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-піролідиніл)бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід (CP-547632), Аксітінеїб, N-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-(піридин-4-ілметиламіно)піридин-3-карбоксамід (AMG-706), Нілотиінеїб, 6-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-N-[1(R)-фенілетил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін (AEE-788), Вандетаніб, Темсіролімус, Еверолімус, Ензастаурин, N-[4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(3-метил-1H-піразол-5-іламіно)піримідин-2-ілсульфаніл]феніл]циклопропанкарбоксамід (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфеніл)карбамоїлметил]-1H-піразол-3-іламіно]хіназолін-7-ілокси]пропіл]-N-етиламіно]етилфосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5H-піримідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іламіно]бензойна кислота (MLN-8054), N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифеніл)вінілсульфонілметил]феніл]гліцину натрієва сіль (ON-1910Na), 4-[8-циклопентил-7(R)-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропрітеридин-2-іламіно]-3-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (BI-2536), 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-4-фтор-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбогідроксамової кислоти 2-гідроксиетилловий естер (AZD-6244), N-[2(R),3-дигідроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (PD-0325901) і еверолімус (RAD001).

Прикладами супровідного лікарського засобу для захворювань центральної нервової системи є наступні.

бензодіазепін (хлордіазепоксид, діазепам, клоразепат калію, лоразепам, клоназепам, алпрозолам і т.і.), інгібітори кальцієвого каналу L-типу (прегабалін і т.і.), трициклічні або тетрациклічні антидепресанти (іміпраміну гідрохлорид, амітриптиліну гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид і т.і.), селективний інгібітор повторного захоплення серотоніну (флувоксаміну малеат, флуоксетину гідрохлорид, циталопраму гідробромід, сертраліну гідрохлорид, пароксетину гідрохлорид, есциталопраму оксалат і т.і.), інгібітор повторного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксину гідрохлорид, дулоксетину гідрохлорид, десвенлафаксину гідрохлорид і т.і.), інгібітор повторного захоплення норадреналіну (ребоксетину мезилат і т.і.), інгібітор повторного захоплення норадреналіну-допаміну (бупропіну гідрохлорид і т.і.), міртазапін, тразодону гідрохлорид, нефазодону гідрохлорид, бупропіону гідрохлорид, сетиптіліну малеат, 5-HT_{1A} агоніст (буспірону гідрохлорид, тандоспірону цитрат, осемозотону гідрохлорид і т.і.), 5-HT₃ антагоніст (ціамемазин і т.і.), серцевий неселективний β інгібітор (пропранололу гідрохлорид, окспренололу гідрохлорид і т.і.), антагоніст гістаміну H₁ (гідроксизину гідрохлорид і т.і.), лікарський засіб для лікування шизофренії (хлорпромазин, галоперідол, сульпірид, клозапін, трифлуоперазину гідрохлорид, флуфеназину гідрохлорид, оланзапін, кветіапіну фумарат, рісперідон, аріпіпразол і т.і.), CRF антагоніст, інші протитривожні лікарські засоби (мепробамат і т.і.), антагоніст тахікініну (MK-869, саредутант і т.і.), медикамент, що діє на метаботропний глутаматний рецептор, ССК антагоніст, антагоніст β₃ адреналіну (амібегрону гідрохлорид і т.і.), GAT-1 інгібітор (тіагабіну гідрохлорид і т.і.), інгібітор кальцієвого каналу N-типу, інгібітори карбонангідрази II, агоніст гліцинового сайту NMDA, NMDA антагоніст (мемантин і т.і.), агоністик бензодіазепінового рецептора периферійного типу, антагоніст вазопресину, антагоніст вазопресину V1b, антагоніст вазопресину V1a, інгібітор фосфодіестерази, опіоїдний антагоніст, опіоїдний агоніст, уридин, агоніст рецептора нікотинової кислоти, тифоїдний гормон (T3, T4), TSH, TRH, MAO інгібітор (фенелзину сульфат, транілципроміну сульфат, моклобемід і т.і.), 5-HT_{2A} антагоніст, зворотний агоніст 5-HT_{2A}, COMT інгібітор (ентакапон і т.і.), терапевтичний лікарський засіб для біполярного розладу (карбонат літію, валпроат натрію, ламотригін, рілузол, фелбамат і т.і.), антагоніст канабіноїду CB1 (рімонабант і т.і.), FAАН інгібітор, інгібітор натрієвого каналу, лікарський засіб для лікування гіперактивності з дефіцитом уваги (метилфенідату гідрохлорид, метамфетаміну гідрохлорид і т.і.), терапевтичний лікарський засіб для лікування алкоголізму, терапевтичний лікарський засіб для лікування аутизму, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому хронічної втоми, терапевтичний лікарський засіб для лікування спазму, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому фіброміалгії, терапевтичний лікарський засіб для лікування головного болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування інсомнії (етизолам, зопіклон, триаололам, золпідем, рамелтеон, індіплон і т.і.), терапевтичний лікарський засіб для лікування відмови від куріння, терапевтичний лікарський засіб для лікування міастенія гравіс, терапевтичний лікарський засіб для лікування церебрального інфаркту, терапевтичний лікарський засіб для лікування манії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіперсомнії, терапевтичний лікарський засіб для лікування болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування дистимії, терапевтичний лікарський засіб для лікування аутономікатексії, терапевтичний лікарський засіб для лікування сексуальної дисфункції у чоловіків і жінок, терапевтичний лікарський засіб для лікування мігрені, терапевтичний лікарський засіб для

лікування патологічних гравців, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому неспокійних ніг, терапевтичний лікарський засіб для лікування наркоманії, терапевтичний лікарський засіб для лікування алкогольної залежності захворювань, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому подразненого кишечника, терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Альцгеймера (донепезил, галантамін, мемантин і т.і.), терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Паркінсона, терапевтичний лікарський засіб для АПС (рілузол і т.і., нейротропний фактор і т.і.), терапевтичний лікарський засіб для лікування відхилень рівня ліпідів, такий як агент, що знижує рівень холестеролу (статины (правастатин натрій, аторвастатин, симвастатин, розувастатин і т.і.), фібрат (клофібрат і т.і.), інгібітор скваленсинтази), терапевтичний лікарський засіб для лікування ненормальної поведінки або супресант дромоманії викликані деменцією (седативні агенти, анти тривожний лікарський засіб і т.і.), інгібітор апоптозу, лікарський засіб для лікування ожиріння, терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпертензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпотензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування ревматизму (DMARD), протираковий агент, терапевтичний лікарський засіб для лікування щитовидної залози (PTH), антагоніст кальцієвого рецептора, статевий гормон або його похідне (прогестерон, естрадіол, естрадіолу бензоат і т.і.), підсилювач нейрональної диференціації, підсилювач регенерації нерву, нестероїдний протизапальний лікарський засіб (мелоксикам, теноксикам, індометацин, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспірин, індометацин і т.і.), стероїд (дексаметазон, кортизону ацетат і т.і.), антицитокіновий лікарський засіб (TNF інгібітор, інгібітор MAP кінази і т.і.), антитіло, нуклеїнова кислота або похідне нуклеїнової кислоти, аптамер лікарського засобу і т.і..

Згаданий вище супровідний лікарський засіб може бути використаний в комбінації двох або більше видів із прийнятним співвідношенням.

Коли сполука представленого винаходу використовується в комбінації із супровідним лікарським засобом, відповідні дози можуть бути зменшені в межах безпечного інтервалу враховуючи протилежну дію відповідних лікарських засобів. Як результат, протилежна дія викликана цими агентами може бути безпечно попереджена.

Сполука представленого винаходу також може бути використана в комбінації з не медикаментозною терапією. Специфічними прикладами медикаментозної терапії є (1) операція; (2) гіпертензивна хімічна терапія з використанням ангіотензину II і т.і.; (3) генна терапія; (4) гіперметрична терапія; (5) кріотерапія; (6) лазерна абляція; (7) радіаційна терапія; і (8) імунотерапія.

Спосіб одержання сполуки (I) представленого винаходу розкривається далі.

Сполуку (I) представленого винаходу можна одержати, наприклад, згідно із способом показаним на наступній схемі реакції або способом аналогічним йому і т.і..

Сполуки на схемах можуть утворювати сіль і прикладами такої солі є солі подібні до згаданих вище солей сполуки (I).

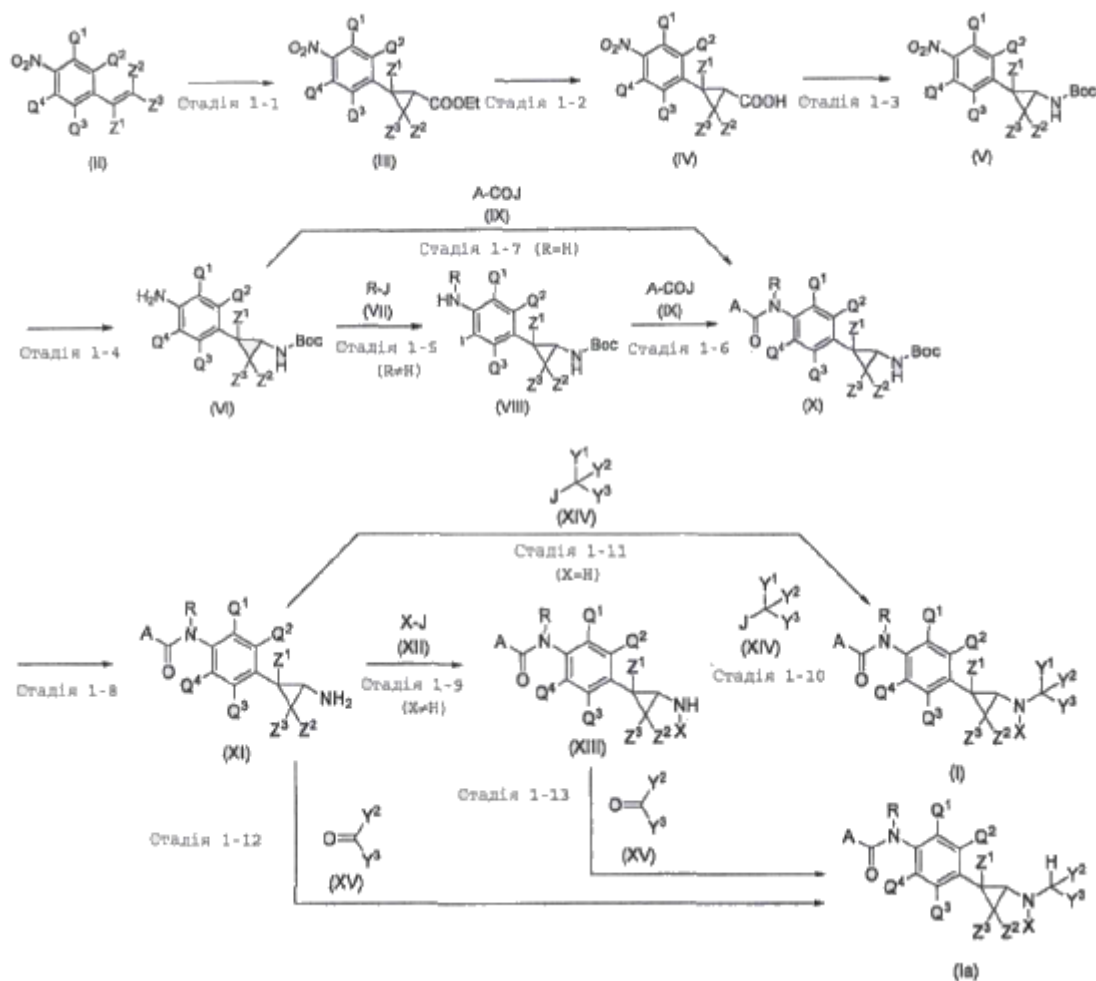
В той час як сполуки одержувані на кожній стадії можуть бути безпосередньо використані для наступної реакції у формі реакційної суміші або як неочищений продукт, вони можуть бути виділені і очищені від реакційної суміші згідно із загальновідомим способом, таким як концентрування, екстракція, перекристалізація, перегонка, хроматографія і т.і..

Крім того, сполука одержувана на кожній стадії може бути використана після оптичного розділення за допомогою відомих засобів, таких як хоральна колонкова хроматографія, оптична фракційна кристалізація, діастереомерне модифікування і т.і..

Опис кожної реакційної схеми показаний нижче, де кожен символ у сполуках є таким як визначено вище.

[Спосіб одержання 1]

Сполуку (I) можна одержати за наступним способом одержання або способом аналогічним йому.



де кожен символ є таким як визначено вище, і J є атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), п-толуолсульфонілокси (OTs), метансульфонілокси (OMs) або OH.

5 [Стадія 1-1]

На цій стадії, сполука (II) реагує з етилдїазоацетатом в присутності металевого каталізатора з утворенням сполуки (III).

Вихідна сполука (II) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в Synlett 2002, 1137; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 6354; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452 і т.і.] або способом аналогічним йому.

Цю реакцію зазвичай проводять в інертному розчиннику.

Кількість використовуваного етилдїазоацетату є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (II).

15 Прикладами інертного розчинника є хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, тетрахлорид вуглецю, тетрагідрофуран, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан, толуол, бензол, хлорбензол, циклогексан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

20 Прикладами металевого каталізатора є хлорид міді (I), ацетилацетон міді (II), трифторметансульфонат міді (II), сульфат міді (II), ацетат паладію (II), хлорид паладію (II), тетраацетат диродію (II) і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих металевих каталізаторів у прийнятних співвідношеннях.

Кількість використовуваного металевого каталізатора є зазвичай 0,01 - 1 молярний еквівалент, переважно 0,1 - 0,5 молярні еквіваленти, щодо сполуки (II).

25 Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-2]

На цій стадії, сполуку (IV) одержують шляхом гідролізу сполуки (III).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи, у воді або водовмісному розчиннику.

Прикладами основи є етоксид натрію, метоксид натрію, гідроксид натрію, гідроксид літію, гідроксид калію, гідроксид барію, гіпропероксид натрію і т.і..

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 1000 молярних еквівалентів щодо сполуки (III).

Прикладами використовуваного розчинника як водовісного розчинника є тетрагідрофуран, метанол, етанол, ізопропанол, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 100°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-3]

На цій стадії, сполука (IV) реагує з дифенілфосфорилазидом і трет-бутиловим спиртом з утворенням сполуки (V).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику або надлишкової кількості трет-бутилового спирту.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію і т.і.. Серед них, триетиламін і діізопропілетиламін є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (IV).

Прикладами інертного розчинника є толуол, бензол, ксилен, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-4]

На цій стадії, сполуку (V) піддають реакції відновлення з утворенням сполуки (VI).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності металевого реагенту в водовмісному розчиннику.

Прикладами металевого реагенту є залізо, цинк, нікель, олово, хлорид олова (II) і т.і..

Кількість використовуваного металевого реагенту є зазвичай 1 - 1000 молярних еквівалентів щодо сполуки (V).

Протікання цієї реакції можна прискорити додаванням до реакційної системи добавки, такої як хлорид кальцію, хлорид амонію, ацетат натрію, оцтова кислота, хлорводнева кислота, гідразин і т.і.. Кількість такої використовуваної добавки є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (V).

Прикладами використовуваного розчинника як водовісного розчинника є метанол, етанол, ізопропанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 100°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-5]

На цій стадії, сполука (VI) реагує із сполукою (VII) в основному середовищі з утворенням сполуки (VIII) ($R \neq H$).

Сполука (VII) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Кількість використовуваної сполуки (VII) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (VI).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін і карбонат калію є переважними.

Кількість такої використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (VI).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть
5 бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-6]

10 На цій стадії, сполука (VIII) реагує із сполукою (IX) з утворенням сполуки (X).

Сполука (IX) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

15 Кількість використовуваної сполуки (IX) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (VIII).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

20 Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, N,N-диметиланілін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін і діізопропілетиламін є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (VIII).

25 Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан, толуол, бензол, ксилен, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, етилацетат, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Коли карбонова кислота використовується як сполука (IX), реакцію можна прискорити додаванням до реакційної системи конденсувального агента.

30 Прикладами конденсувального агента є гідрохлорид 1-етил-1-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, 1,3-дициклогексилкарбодіімід, діетилціанофосфат, дифенілфосфорилазид, 1,1'-карбонілдіімідазол, бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат, О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат і т.і..

35 Кількість використовуваного конденсувального агента є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (VIII).

В цій реакції, якщо необхідно, може бути використаний придатний прискорювач конденсації (наприклад, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N,N-диметил-4-амінопіридин і т.і.).

Кількість використовуваного прискорювача конденсації є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (VIII).

40 Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-7]

На цій стадії, сполука (VI) реагує із сполукою (IX) з утворенням сполуки (X) (R=H).

45 Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-6.

[Стадія 1-8]

На цій стадії, сполуку (X) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (XI).

50 Цю реакцію зазвичай проводять в присутності кислоти в інертному розчиннику або надлишкової кількості кислоти.

Прикладами кислоти є трифтороцтова кислота, хлорводнева кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота, фторводнева кислота і т.і.. Серед них, хлорводнева кислота і трифтороцтова кислота є переважними.

55 Кількість використовуваної кислоти є зазвичай 1 - 1000 молярних еквівалентів щодо сполуки (X).

Прикладами інертного розчинника є метанол, етанол, ізопропанол, вода, метиленхлорид, толуол, бензол, ксилен, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

60 Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-9]

На цій стадії, сполука (XI) реагує із сполукою (XII) в основному середовищі з утворенням сполуки (XIII) ($X \neq H$).

Сполука (XII) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Кількість використовуваної сполуки (XII) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XI).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін і карбонат калію є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (XI).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 1-10]

На цій стадії, сполука (XIII) реагує із сполукою (XIV) в основному середовищі з утворенням сполуки (I).

Сполука (XIV) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Кількість використовуваної сполуки (XIV) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XIII).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін і карбонат калію є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (XIII).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

Сполуку (I) також можна одержати в одну стадію з сполуки (XI) без сполуки (XIII).

[Стадія 1-11]

На цій стадії, сполука (XI) реагує із сполукою (XIV) в основному середовищі з утворенням сполуки (I) ($X=H$).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-10.

[Стадія 1-12]

На цій стадії, сполука (XI) реагує із сполукою (XV) в присутності відновлювального агента з утворенням сполуки (Ia). Сполука (Ia) є сполукою (I), де $Y^1=H$. Сполука (Ia) охоплюється сполукою (I).

Сполука (XV) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Кількість використовуваної сполуки (XV) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XI).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності відновлювального агента в інертному розчиннику.

Прикладами відновлювального агента є триацетоксиборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, боргідрид натрію, комплекс 2-піколін:боран і т.і..

Кількість використовуваного відновлювального агента є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XI).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, метанол, етанол, ізопропанол, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, метиленхлорид, оцтова кислота, вода і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

Сполука (XI) спочатку реагує із сполукою (XV) в присутності дегідратуючого агента (ізопропоксид титану (IV), гідрокарбонат натрію, сульфат натрію, сульфат магнію, молекулярні сита і т.і.) з утворенням знаміну, що реагує з відновлювальним агентом з утворенням цільової сполуки (Ia).

[Стадія 1-13]

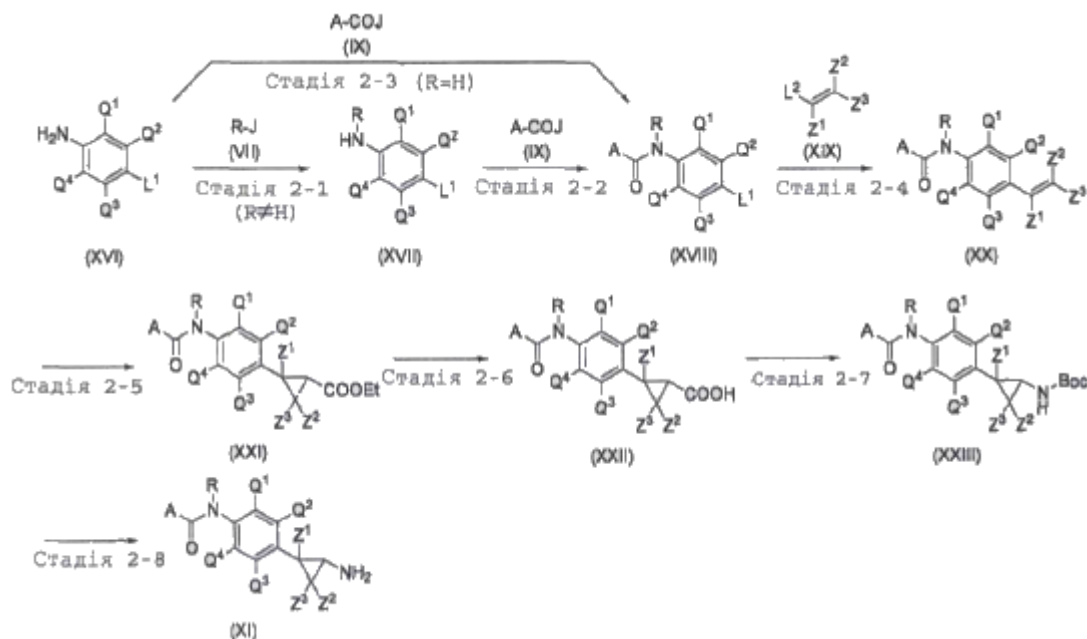
На цій стадії, сполука (XIII) реагує із сполукою (XV) в присутності відновлювального агента з утворенням сполуки (Ia).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-12.

Сполуку (Ia) також можна одержати в одну стадію з сполуки (XI) без сполуки (XIII).

[Спосіб одержання 2]

Сполуку (XI) також можна одержати за наступним способом одержання або способом аналогічним йому.



де кожен символ є таким як визначено вище, J є атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), OTs, OMs або OH, і L¹ і L² є кожен незалежно H, Cl, Br, I, трифторметансульфонілокси (OTf), B(OH)₂, BF₃K, B(-OSMe₂Me₂O-) або 9-BBN група.

[Стадія 2-1]

На цій стадії, сполука (XVI) реагує із сполукою (VII) в основному середовищі з утворенням сполуки (XVII) (R≠H).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-5.

[Стадія 2-2]

На цій стадії, сполука (XVII) реагує із сполукою (IX) з утворенням сполуки (XVIII).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-6.

[Стадія 2-3]

На цій стадії, сполука (XVI) реагує із сполукою (IX) з утворенням сполуки (XVIII) (R=H).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-6.

[Стадія 2-4]

На цій стадії, сполуку (XVIII) конденсують з вінілом (XIX) в присутності металевого каталізатора з утворенням сполуки (XX).

Вініл (XIX) може бути комерційно доступним продуктом або його можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в Synlett 2002, 1137; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 6354; Bioorganic and Medicinal Chemistry 2008, 16, 5452 і т.і.] або способом аналогічним йому.

Цю реакцію зазвичай проводять в інертному розчиннику.

Цю реакцію проводять при мікрохвильовому опроміненні, якщо необхідно.

Кількість використовуваної сполуки (XIX) є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XVIII).

Прикладами інертного розчинника є вода, метанол, етанол, хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, тетрагліцерид вуглецю, тетрагідрофуран, діетиловий етер, 1,2-диметоксиетан, 1,4-діоксан, толуол, ксилен, бензол, хлорбензол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метилпіперидон, ацетонітрил, диметилсульфоксид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Прикладами металевих каталізаторів є ацетат паладію (II), хлорид паладію (II), тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0), біс(ацетилацетонато)паладій (II), хлорид нікелю (II), хлорид міді (I), ацетат міді (I) і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих металевих каталізаторів у прийнятному співвідношенні.

Кількість використовуваного металевих каталізаторів є зазвичай 0,001 - 1 молярний еквівалент, переважно 0,01 - 0,5 молярний еквівалент, щодо сполуки (XVIII).

Реакцію можна прискорити додаючи до металевих каталізаторів прийнятний ліганд.

Прикладами лігандів є трифенілфосфін, три(о-толіл)фосфін, три(трет-бутил)фосфін, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил і т.і.. Комплекс ліганду із згаданим вище металевим каталізатором можна одержати завчасно і використати або також можна використати вже отриманий комерційно доступний комплекс.

Кількість використовуваного ліганду є зазвичай 0,001 - 2 молярні еквіваленти, переважно 0,01 - 1 молярний еквівалент, щодо сполуки (XVIII).

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 200°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,01 - 100 г, переважно 0,1 - 72 г.

[Стадія 2-5]

На цій стадії, сполука (XX) реагує з етилдіазаацетатом в присутності металевих каталізаторів з утворенням сполуки (XXI).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-1.

[Стадія 2-6]

На цій стадії, сполуку (XXI) піддають гідролізу з утворенням сполуки (XXII).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-2.

[Стадія 2-7]

На цій стадії, сполука (XXII) реагує з дифенілфосфорилазидом і трет-бутиловим спиртом з утворенням сполуки (XXIII).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-3.

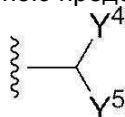
[Стадія 2-8]

На цій стадії, сполуку (XXIII) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (XI).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-8.

[Спосіб одержання 3]

Сполуку (Ic), що є сполукою (I), де X є групою представленою

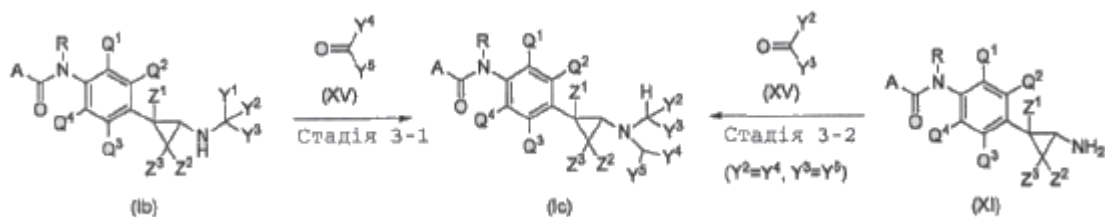


Xa

де Y⁴ і Y⁵ є кожен незалежно атом водню, вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и), і Y⁴ і Y⁵ є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, що необов'язково має замісник(и),

можна одержати згідно із наступним способом одержання або способом аналогічним йому.

Сполука (Ib) є сполукою (I), де X=H. Сполуки (Ib) і (Ic) охоплюються сполукою (I).



де кожен символ є таким як визначено вище, і J є атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), OTs, OMs або OH.

[Стадія 3-1]

На цій стадії, сполука (Ib) реагує із сполукою (XV) в присутності відновлювального агента з утворенням сполуки (Ic).

Сполука (XV) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-12.

[Стадія 3-2]

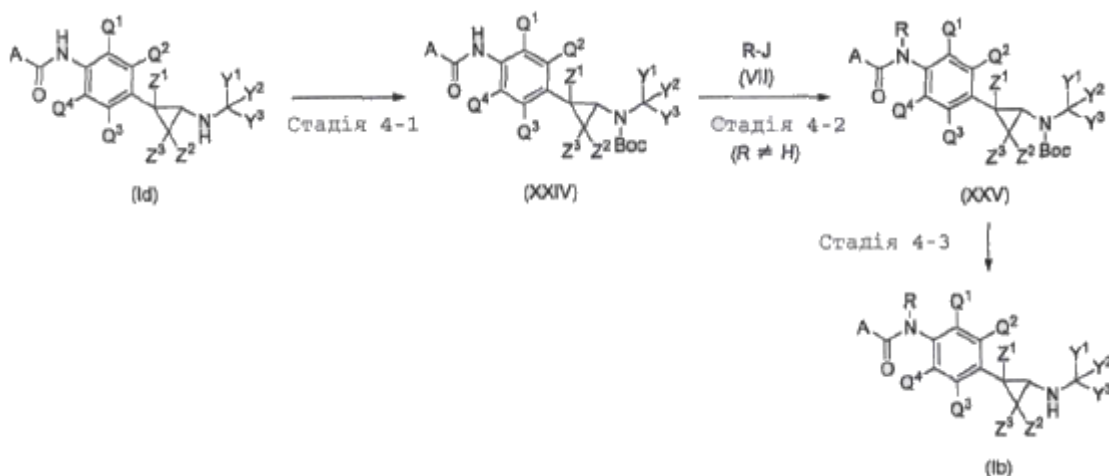
На цій стадії, сполука (XI) реагує із сполукою (XV) в присутності відновлювального агента з утворенням сполуки (Ic).

Сполука (XV) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-12.

[Спосіб одержання 4]

Сполука (Ib), що є сполукою (I), де X=H, також можна одержати за наступним способом одержання або способом аналогічним йому. Сполука (Id) є сполукою (I), де R=H, X=H. Сполуки (Ib) і (Id) охоплюються сполукою (I).



де кожен символ є таким як визначено вище, і J є атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), OTs, OMs або OH.

[Стадія 4-1]

На цій стадії, сполука (Id) реагує з ди-трет-бутилдикарбонатом в основному середовищі з утворенням сполуки (XXIV).

Кількість використаного ди-трет-бутилдикарбонату є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (Id).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін і гідроксид натрію є переважними.

Кількість використаної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (Id).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид, вода і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 100°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 4-2]

На цій стадії, сполука (XXIV) реагує із сполукою (VII) в основному середовищі з утворенням сполуки (XXV) ($R \neq H$).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-5.

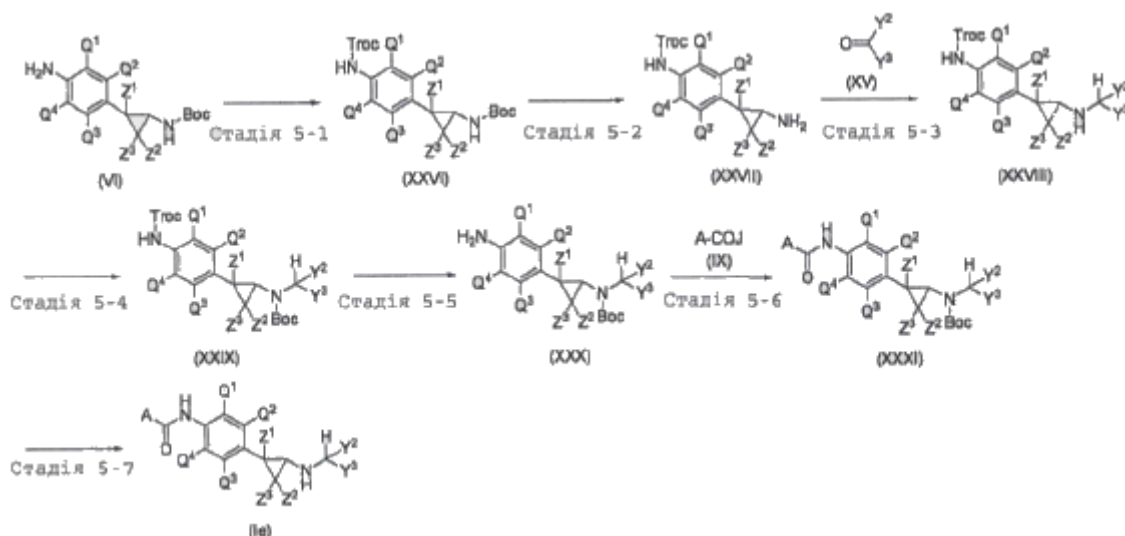
[Стадія 4-3]

На цій стадії, сполуку (XXV) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (Ib).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-8.

[Спосіб одержання 5]

Сполуку (Ie), що є сполукою (I), де $R=H$, $X=H$, $Y^1=H$, також можна одержати за наступним способом одержання або способом аналогічним йому. Сполука (Ie) охоплюється сполукою (I).



де кожен символ є таким як визначено вище, J є атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), OTs, OMs або OH, і Tros є 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл.

[Стадія 5-1]

На цій стадії, сполука (VI) реагує з 2,2,2-трихлоретилхлорформіатом в основному середовищі з утворенням сполуки (XXVI).

Кількість використовуваного 2,2,2-трихлоретилхлорформіату є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (VI).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін і карбонат калію є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (VI).

Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 5-2]

На цій стадії, сполука (XXVI) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (XXVII).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-8.

[Стадія 5-3]

На цій стадії, сполука (XXVII) реагує із сполукою (XV) в присутності відновлювального агента з утворенням сполуки (XXVIII).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-12.

[Стадія 5-4]

5 На цій стадії, сполука (XXVIII) реагує з ди-трет-бутилдикарбонатом в основному середовищі з утворенням сполуки (XXIX).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 4-1.

[Стадія 5-5]

10 На цій стадії, сполука (XXIX) піддають реакції видалення 2,2,2-трихлоретоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (XXX).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності кислоти і металевого реагенту в полярному розчиннику.

Прикладами кислоти є оцтова кислота, лимонна кислота, трифтороцтова кислота, хлорводнева кислота, бромводнева кислота і т.і.. Серед них, оцтова кислота є переважною.

15 Кількість використовуваної кислоти є зазвичай 1 - 1000 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXIX).

Прикладами металевого реагенту є цинк, залізо, олово, кадмій і т.і.. Серед них, цинк є переважним.

20 Кількість використовуваного металевого реагенту є зазвичай 1 - 1000 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXIX).

Прикладами полярного розчинника є вода, метанол, етанол, ізопропанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

25 Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

[Стадія 5-6]

На цій стадії, сполука (XXX) реагує із сполукою (IX) з утворенням сполуки (XXXI).

30 Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-6.

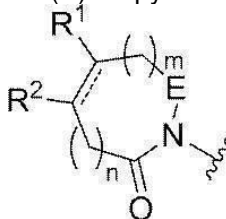
[Стадія 5-7]

На цій стадії, сполуку (XXXI) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (Ie).

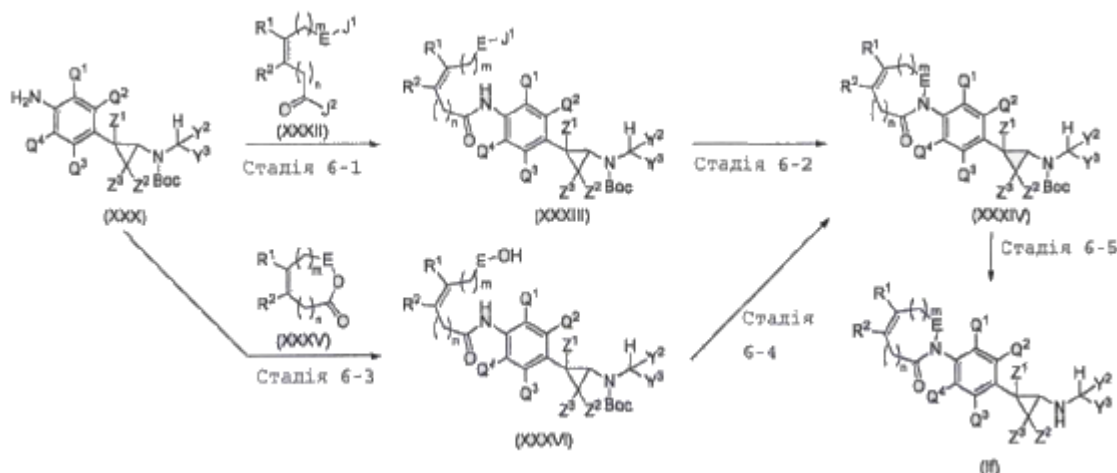
Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-8.

35 [Спосіб одержання 6]

Сполуку (If), що є сполукою (I), де A-CON(R)- є групою представленою



40 де R^1 і R^2 є кожен незалежно необов'язково конденсована вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и), E є метиленова група, що необов'язково має замісник(и), або карбонільна група, і m і n є кожен незалежно цілим числом від 0 до 3, і $Y^1=N$, також можна одержати за наступним способом одержання або способом аналогічним йому. Сполука (If) охоплюється сполукою (I).



де кожен символ є таким як визначено вище, і J^1 і J^2 є кожен незалежно атом галогену (наприклад, F, Cl, Br, I), OTs, OMs або OH.

[Стадія 6-1]

5 На цій стадії, сполука (XXX) реагує із сполукою (XXXII) з утворенням сполуки (XXXIII).

Сполуку (XXXII) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

10 Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-6.

[Стадія 6-2]

На цій стадії, сполуку (XXXIII) циклізують з утворенням сполуки (XXXIV).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи в інертному розчиннику.

15 Прикладами основи є триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид калію, гідроксид натрію і т.і.. Серед них, триетиламін, діізопропілетиламін, і карбонат калію є переважними.

Кількість використовуваної основи є зазвичай не менше ніж 1 молярний еквівалент щодо сполуки (XXXIII).

20 Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

Коли карбонова кислота ($E=CO$, $J^1=OH$) використовується сполука (XXXIII), реакцію можна прискорити додаванням до реакційної системи конденсувального агента.

25 Прикладами конденсувального агента є гідрохлорид 1-етил-1-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід, 1,3-дициклогексилкарбодіїмід, діетилціанофосфат, дифенілфосфорилазид, 1,1'-карбонілдіімідазол, бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат і т.і..

30 Кількість використовуваного конденсувального агента є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXXIII).

В цій реакції, якщо необхідно, можна використати придатний прискорювач конденсації (наприклад, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N,N-диметил-4-амінопіридин і т.і.).

Кількість використовуваного прискорювача конденсації є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXXIII).

35 Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 150°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

Сполуку (XXXIV) також можна одержати в одну стадію з сполуки (XXX) без сполуки (XXXIII).

[Стадія 6-3]

40 На цій стадії, сполука (XXX) реагує із сполукою (XXXV) з утворенням сполуки (XXXVI).

Сполука (XXXV) може бути комерційно доступним продуктом або її можна одержати за способом відомим по суті [наприклад, спосіб описаний в "Advanced Organic Chemistry, 4th Ed." (by Jerry March), "Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed." (by Richard C. Larock) і т.і.] або способом аналогічним йому.

45 Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-5.

[Стадія 6-4]

На цій стадії, сполуку (XXXVI) циклізують з утворенням сполуки (XXXIV).

Цю реакцію зазвичай проводять в присутності кислоти або конденсувального агента в інертному розчиннику.

5 Прикладами кислоти є хлорводнева кислота, бромводнева кислота, оцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота, сірчана кислота, пірофосфорна кислота і т.і.. Серед них, хлорводнева кислота і п-толуолсульфонова кислота є переважними.

Кількість використовуваної кислоти є зазвичай 0,01 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXXVI).

10 Прикладами інертного розчинника є тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, ацетон, метиленхлорид і т.і.. Можуть бути використані два або більше видів цих розчинників у прийнятному співвідношенні.

15 Прикладами конденсувального агента є оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид, п-толуолсульфонілхлорид, реагент Міцунобу (суміш діалкілазодикарбоксилату і триалкілфосфіну або триарилфосфіну), гідрохлорид 1-етил-1-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, 1,3-дициклогексилкарбодіімід, діетилціановфосфат, дифенілфосфорилазид, 1,1'-карбонілдіімідазол, бензотриазол-1-ілокситрипіролідінофосфонію гексафторфосфат, O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат і т.і..

20 Кількість використовуваного конденсувального агента є зазвичай 1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXXVI).

В цій реакції, якщо необхідно, може бути використаний придатний прискорювач конденсації (наприклад, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N,N-диметил-4-амінопіридин і т.і.).

25 Кількість використовуваного прискорювача конденсації є зазвичай 0,1 - 10 молярних еквівалентів щодо сполуки (XXXVI).

Температура реакції є зазвичай приблизно 0 - 200°C.

Хоча час реакції спеціально не обмежується, він зазвичай становить 0,1 - 100 г, переважно 0,5 - 72 г.

Сполуку (XXXIV) також можна одержати в одну стадію з сполуки (XXX) без сполуки (XXXVI).

30 [Стадія 6-5]

На цій стадії, сполука (XXXIV) піддають реакції видалення трет-бутоксикарбонільної групи з утворенням сполуки (If).

Цю реакцію можна проводити таким же самим чином як і згадану вище Стадію 1-8.

35 Також можна одержати сполуку, що охоплюється представленим винаходом, шляхом введення додаткового замісника або перетворення функціональної групи у сполуці (I) за допомогою засобів відомих по суті. Введення замісника і перетворення функціональної групи проводять згідно із загальновідомими способами, такими як перетворення на карбокси групу використовуючи гідроліз естеру, перетворення на карбамоїльну групу шляхом амідування карбокси група, перетворення на гідроксиметильну групу шляхом відновлення карбокси групи, перетворення на спиртову сполуку шляхом відновлення або алкілювання карбонільної групи, відновне амінування карбонільної групи, оксимінування карбонільної групи, ацилювання, уреювання, сульфонілювання або алкілювання аміногрупи, амінування активованого галогену аміном, перетворення на аміно групу шляхом відновлення нітро групи, і ацилювання, карбамінування, сульфонілювання або алкілювання гідрокси групи. Коли присутній реактивний

40 замісник, що викликає небажану реакцію під час введення замісника і перетворення функціональної групи, в реактивний замісник завчасно може бути введена захисна група, якщо необхідно, за допомогою засобів відомих по суті, проводиться цільова реакція і захисна група видалається за допомогою засобів відомих по суті, одержуючи таким чином сполуки охоплені представленим винаходом.

50 В кожній із згаданих вище реакцій, коли вихідна сполука має аміногрупу, карбоксигрупу, гідроксигрупу або карбонільну групу, як замісник, такі групи можуть бути захищені захисними групами зазвичай використовуваними в хімії пептидів і т.і.. В цьому випадку, такі захисні групи видалають після реакцій, одержуючи цільові сполуки.

55 Прикладами аміно-захисної групи є форміл, C₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл і т.і.), C₁₋₆ алкокси-карбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.і.), фенілоксикарбоніл, C₇₋₁₀ аралкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл і т.і.), тритил, фталойл, N,N-диметиламінометилен і т.і., кожен з яких необов'язково має замісник(и). Прикладами замісника "аміно-захисна група" є атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), C₁₋₆ алкіл-карбоніл (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, бутилкарбоніл і т.і.), нітро група і т.і., де кількість замісників є від 1 до декількох (наприклад, 3).

60

Прикладами карбокси-захисної групи є C_{1-6} алкільна група, C_{7-11} аралкільна група (наприклад, бензил), фенільна група, тритильна група, заміщена силільна група (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C_{2-6} алкенільна група (наприклад, 1-аліл) і т.і.. Ці групи є необов'язково

5 заміщеними 1 - 3 атомами галогенів, C_{1-6} алкокси групами, нітро групами і т.і.

Прикладами гідрокси-захисної групи є C_{1-6} алкільна група, фенільна група, тритильна група, C_{7-10} аралкільна група (наприклад, бензил), формільна група, C_{1-6} алкіл-карбонільна група, бензоільна група, C_{7-10} аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл), 2-тетрагідропіранільна група, 2-тетрагідрофуранільна група, заміщена силільна група (наприклад,

10 триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C_{2-6} алкенільна група (наприклад, 1-аліл) і т.і.. Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 атомами галогенів, C_{1-6} алкільними групами, C_{1-6} алкокси групами, нітро групами і т.і.

Прикладами карбоніл-захисної групи є циклічний ацеталь (наприклад, 1,3-діоксан), не-

15 циклічний ацеталь (наприклад, ди- C_{1-6} алкілацеталь) і т.і..

Видалення згаданої вище захисної групи може бути проведено згідно з відомою методикою, наприклад, способом описаним в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) і т.і.. Наприклад, може бути використаний спосіб з використанням кислоти, основи,

20 ультрафіолетового випромінювання, гідразину, фенілгідразину, натрій N-метилдитіокарбамату, фториду тетрабутиламонію, ацетату паладію, триалкілсилілгалогіду (наприклад, триметилсилілйодид, триметилсилілбромід і т.і.) і т.і., відновлення і т.і..

Приклади

Представлений винахід розкривається більш детально в наступних Прикладах, Експериментальних Прикладах і Прикладах рецептур. Однак, приклади не обмежують

25 представлений винахід і представлений винахід може бути модифікований в межах рамок представленого винаходу.

"Кімнатна температура" в наступних Прикладах є зазвичай від приблизно 10°C до приблизно 35°C. Співвідношення змішаного розчинника є, якщо не вказано інше, об'ємним співвідношенням і % означає мас.%, якщо не вказано інше.

В колонковій хроматографії на силікагелі, позначення NH означає застосування амінопропілсилан-зв'язаного силікагелю. В ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), позначення C18 означає застосування октадецил-зв'язаного силікагелю. Співвідношення розчинників елювання, якщо не вказано інше, є об'ємним співвідношенням.

^1H ЯМР (спектр ядерного магнітного резонансу на протонах) знімали за допомогою ЯМР з перетворюванням Фур'є. Для аналізу, використовували ACD/SpecManager (торгівельна назва) і т.і.. Дуже слабкі піки протонів гідроксильної групи, аміно групи і т.і. не описували.

Знімали МС (маспектр) за допомогою РХ/МС (рідинний хроматограф з маспектрометром). Як спосіб іонізації використовували спосіб ЕСІ (Електроспрей іонізація) або спосіб ХІАТ (хімічна іонізація при атмосферному тиску) як ІАТ (іонізація при атмосферному тиску), і вимірювання

40 проводили за позитивною методикою (ІАТ+) або негативною методикою (ІАТ-). Дані показують виміряні значення (знайдено). Загалом, спостерігали пік молекулярного іону, але іноді спостерігається пік іону доданого розчинника, такого як ацетонітрил (CH_3CN) і т.і., або іону натрію (Na^+). Коли сполука має трет-бутоксикарбонільну групу (-Ooc), може спостерігатись пік вільної трет-бутоксикарбонільної групи або трет-бутильної групи як фрагментарного іону. Крім того, коли сполука має гідроксильну групу (-OH), може спостерігатись пік вільної H_2O як фрагментарний іон. У випадку солі, зазвичай спостерігається пік молекулярного іону вільної форми або пік фрагментарного іону.

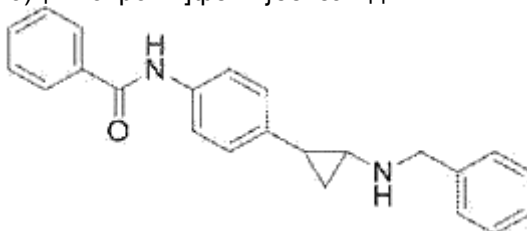
В наступних Прикладах, використовуються наступні скорочення.

ТФО: трифтороцтова кислота, ДМСО: диметилсульфоксид, ДМФА: N,N-диметилформамід,

50 ТГФ: тетрагідрофуран.

Приклад 1

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід



А) трет-бутил (транс-2-{4-[(фенілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (150 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (6 мл) додавали бензоїлхлорид (84 мкл) і триетиламін (101 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (212 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,07 (2H, шс), 1,38 (9H, с), 1,88 (1H, шс), 2,56-2,65 (1H, м), 7,07 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,24 (1H, шс), 7,48-7,62 (3H, м), 7,66 (2H, д, $J = 7,6$ Гц), 7,94 (2H, д, $J = 7,6$ Гц), 10,18 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]бензаміду гідрохлорид трет-Бутил (транс-2-{4-[(фенілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат (212 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (148 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,13-1,25 (1H, м), 1,32-1,44 (1H, м), 2,24-2,35 (1H, м), 2,79 (1H, шс), 7,14 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,47-7,65 (3H, м), 7,72 (2H, д, $J = 7,8$ Гц), 7,95 (2H, д, $J = 7,3$ Гц), 8,38 (3H, шс), 10,25 (1H, с).

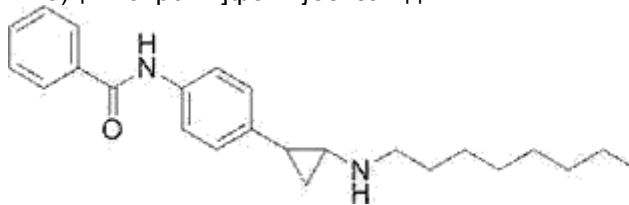
С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]бензаміду гідрохлориду (70 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (25 мкл) і гідрокарбонат натрію (30,5 мг). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (13,8 мг). Суміш перемішували 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (49,1 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,3.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (1H, шс), 1,11 (1H, шс), 1,92 (1H, шс), 2,37 (1H, шс), 3,89 (2H, шс), 7,00 (2H, д, $J = 7,8$ Гц), 7,21-7,36 (4H, м), 7,45-7,60 (5H, м), 7,73 (1H, шс), 7,82-7,91 (2H, м).

Приклад 2

N-{4-[транс-2-(октиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід

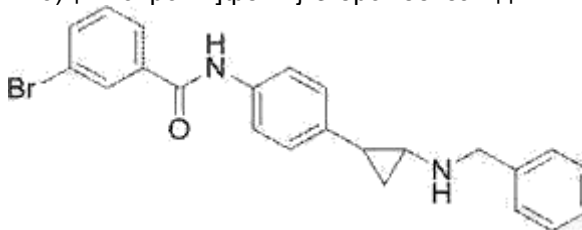


За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, вказану в заголовку сполуку (59,4 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]бензаміду гідрохлориду (100 мг) і октиальдегіду (44,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,81-0,97 (5H, м), 1,24 (10H, шс), 1,39 (2H, шс), 1,70-1,79 (1H, м), 2,12-2,31 (2H, м), 2,54-2,62 (2H, м), 7,02 (2H, с), 7,48-7,55 (2H, м), 7,55-7,59 (1H, м), 7,60-7,66 (2H, м), 7,93 (2H, д, $J = 7,3$ Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 3

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-бромбензамід



А) трет-бутил [транс-2-(4-{[(3-бромфеніл)карбоніл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (300 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (12 мл) додавали 3-бромбензоїлхлорид (191 мкл) і триетиламін (202 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (407 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,15 (2H, т, J = 5,6 Гц), 1,46 (9H, с), 2,04 (1H, с), 2,70 (1H, шс), 4,86 (1H, шс), 7,15 (2H, д, J = 7,6 Гц), 7,36 (1H, т, J = 7,9 Гц), 7,52 (2H, д, J = 7,6 Гц), 7,67 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,71-7,81 (2H, м), 8,00 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бромбензаміду гідрохлорид

5 трет-Бутил [транс-2-(4-[(3-бромфеніл)карбоніл]аміно)феніл]циклопропіл]карбамат (407 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (320 мг).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15-1,24 (1H, м), 1,32-1,40 (1H, м), 2,29 (1H, шс), 2,76-2,84 (1H, м), 7,15 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,50 (1H, т, J = 7,9 Гц), 7,70 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,80 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,95 (1H, д, J = 8,1 Гц), 8,13 (1H, с), 8,33 (3H, шс), 10,35 (1H, с).

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-бромбензамід

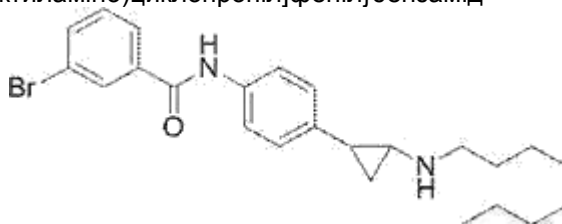
15 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бромбензаміду гідрохлориду (80 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (22 мкл) і гідрокарбонат натрію (27,4 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (12,4 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (21,0 мг).

20 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 421,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,96 (1H, дт, J = 6,9, 5,6 Гц), 1,11 (1H, дт, J = 9,1, 4,9 Гц), 1,88-1,95 (2H, м), 2,33-2,40 (1H, м), 3,89 (2H, д, J = 2,4 Гц), 6,98 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,22-7,38 (6H, м), 7,48 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,66 (1H, ддд, J = 7,9, 1,9, 1,0 Гц), 7,77 (2H, д, J = 6,4 Гц), 7,98 (1H, т, J = 1,7 Гц).

Приклад 4

3-бром-N-{4-[транс-2-(октиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід



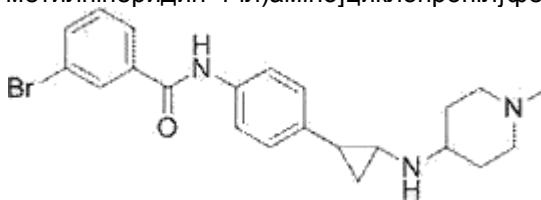
30 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бромбензаміду гідрохлориду (80 мг) в метанолі (2 мл) додавали октиальдегід (34 мкл) і гідрокарбонат натрію (27,4 мг). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (12,4 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (48,3 мг).

35 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 443,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,80-0,96 (5H, м), 1,24 (10H, с), 1,38 (2H, д, J = 7,1 Гц), 1,70-1,80 (1H, м), 2,13-2,22 (1H, м), 2,22-2,30 (1H, м), 2,57 (2H, т, J = 6,8 Гц), 7,02 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,49 (1H, т, J = 7,9 Гц), 7,61 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,79 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,94 (1H, д, J = 8,1 Гц), 8,08-8,15 (1H, м), 10,25 (1H, с).

Приклад 5

3-бром-N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)бензамід



45 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бромбензаміду гідрохлориду (80 мг) в метанолі (2 мл) додавали 1-метилпіперидин-4-он (24,6 мг) і гідрокарбонат натрію (27,4 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (12,4 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом

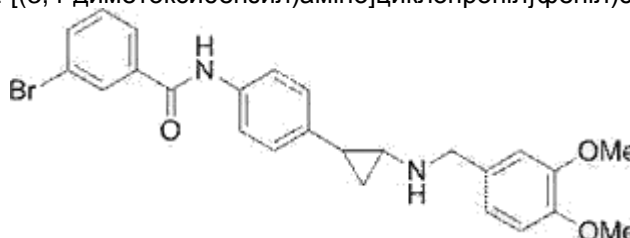
натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат) і перекристалізували (етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 428,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,89-0,96 (2Н, м), 1,20-1,35 (2Н, м), 1,68-1,79 (3Н, м), 1,86 (2Н, т, J = 10,5 Гц), 2,11 (3Н, с), 2,14-2,21 (1Н, м), 2,47 (2Н, шс), 2,62-2,70 (2Н, м), 7,01 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,50 (1Н, т, J = 7,9 Гц), 7,61 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,79 (1Н, д, J = 7,1 Гц), 7,94 (1Н, д, J = 8,1 Гц), 8,12 (1Н, с), 10,25 (1Н, с).

Приклад 6

3-бром-N-(4-{транс-2-[(3,4-диметоксибензил)аміно]циклопропіл}феніл)бензамід



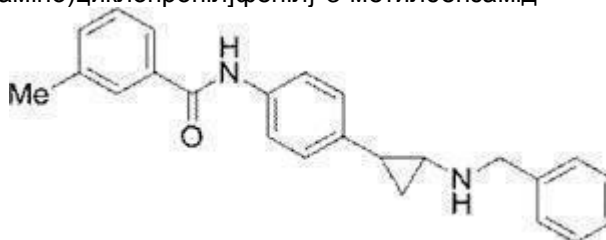
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бромбензаміду гідрохлориду (80 мг) в метанолі (2 мл) додавали 3,4-диметоксибензальдегід (36,2 мг) і гідрокарбонат натрію (27,4 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (12,4 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат) і перекристалізували (етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (44,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 481,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,86-1,06 (2Н, м), 1,80 (1Н, шс), 2,15 (1Н, шс), 2,79 (1Н, шс), 3,62-3,75 (8Н, м), 6,74-6,91 (3Н, м), 6,97 (2Н, д, J = 8,3 Гц), 7,49 (1Н, т, J = 7,8 Гц), 7,60 (2Н, д, J = 8,1 Гц), 7,79 (1Н, д, J = 7,8 Гц), 7,94 (1Н, д, J = 7,3 Гц), 8,12 (1Н, с), 10,25 (1Н, с).

Приклад 7

N-[4-{транс-2-(бензиламіно)циклопропіл}феніл]-3-метилбензамід



А) трет-бутил [транс-2-(4-{[(3-метилфеніл)карбоніл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (4 мл) додавали 3-метилбензоїлхлорид (62,3 мг) і триетиламін (56 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (141 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,10-1,20 (2Н, м), 1,46 (9Н, с), 2,05 (1Н, с), 2,43 (3Н, с), 2,71 (1Н, шс), 4,85 (1Н, шс), 7,15 (2Н, д, J = 7,8 Гц), 7,34-7,39 (2Н, м), 7,54 (2Н, д, J = 8,1 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 4,4 Гц), 7,68 (1Н, с), 7,76 (1Н, шс).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-метилбензаміду гідрохлорид

трет-Бутил [транс-2-(4-{[(3-метилфеніл)карбоніл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат (141 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (51,6 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,15-1,24 (1Н, м), 1,35 (1Н, шс), 2,28 (1Н, шс), 2,40 (3Н, с), 2,79 (1Н, д, J = 3,7 Гц), 7,14 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,38-7,43 (2Н, м), 7,66-7,78 (4Н, м), 8,33 (3Н, шс), 10,19 (1Н, с).

С) N-[4-{транс-2-(бензиламіно)циклопропіл}феніл]-3-метилбензамід

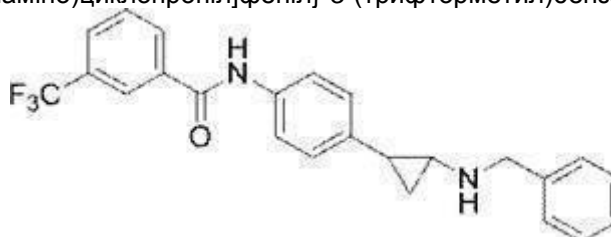
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-метилбензаміду гідрохлориду (113 мг) в метанолі (3 мл) додавали бензальдегід (38 мкл) і гідрокарбонат натрію (47,0 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (21,2 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (85,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 357,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,87-0,94 (1H, м), 0,94-1,02 (1H, м), 1,76-1,85 (1H, м), 2,14-2,21 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,81-2,92 (1H, м), 3,76 (2H, с), 6,95 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,18-7,25 (1H, м), 7,26-7,34 (4H, м), 7,37-7,43 (2H, м), 7,60 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,69-7,77 (2H, м), 10,10 (1H, с).

Приклад 8

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(трифторметил)бензамід



А) трет-бутил {транс-2-[4-({3-(трифторметил)феніл}карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл}-карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (4 мл) додавали 3-(трифторметил)бензоїлхлорид (126 мг) і триетиламін (84 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок кристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,17 (2H, шс), 1,46 (9H, с), 2,00-2,11 (1H, м), 2,66-2,76 (1H, м), 4,78-4,94 (1H, м), 7,17 (2H, д, $J = 7,3$ Гц), 7,54 (2H, д, $J = 7,6$ Гц), 7,64 (1H, с), 7,79 (2H, д, $J = 14,4$ Гц), 8,03-8,09 (1H, м), 8,12 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду

трет-Бутил {транс-2-[4-({3-(трифторметил)феніл}карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл}-карбамат (161 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (130 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,16-1,26 (1H, м), 1,36 (1H, д, $J = 3,9$ Гц), 2,29 (1H, шс), 2,80 (1H, шс), 7,17 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,71 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,79 (1H, т, $J = 7,2$ Гц), 7,97 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 8,21-8,38 (5H, м), 10,48 (1H, с).

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(трифторметил)бензамід

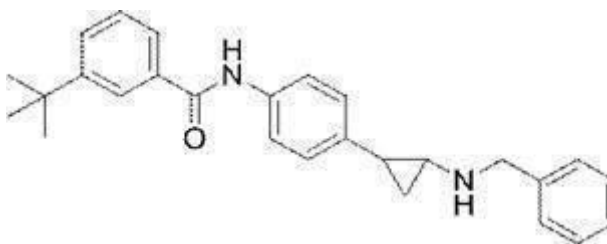
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (107 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (30 мкл) і гідрокарбонат натрію (37,8 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (17,0 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (66,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 411,3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,93 (1H, д, $J = 6,1$ Гц), 0,96-1,03 (1H, м), 1,81 (1H, шс), 2,20 (1H, д, $J = 3,4$ Гц), 3,77 (2H, с), 6,98 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,18-7,25 (1H, м), 7,26-7,34 (4H, м), 7,61 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,75-7,82 (1H, м), 7,96 (1H, д, $J = 7,6$ Гц), 8,22-8,29 (2H, м), 10,37 (1H, с).

Приклад 9

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-трет-бутилбензамід



А) трет-бутил [транс-2-(4-((3-tert-бутилфеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]карбамат
За способом подібним до Прикладу 28, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (100 мг)
одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг) і 3-tert-
бутилбензойної кислоти (86 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,08-1,20 (2H, м), 1,35 (9H, с), 1,46 (9H, с), 2,05 (1H, шс), 2,71 (1H, шс), 4,86 (1H, шс), 7,15 (2H, д, J = 7,8 Гц), 7,36-7,46 (1H, м), 7,50-7,65 (4H, м), 7,72 (1H, с), 7,92 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-tert-бутилбензаміду гідрохлорид

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія В, вказану в заголовку сполуку (64,3 мг)
одержували з трет-бутил [транс-2-(4-((3-tert-бутилфеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]-
карбамату (99 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,24 (1H, м), 1,32-1,40 (10H, м), 2,29 (1H, ддд, J = 9,9, 6,5, 3,4 Гц), 2,79 (1H, дт, J = 7,6, 4,1 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,42-7,48 (1H, м), 7,60-7,65 (1H, м), 7,70 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,76 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,92 (1H, т, J = 1,8 Гц), 8,34 (3H, шс), 10,21 (1H, с).

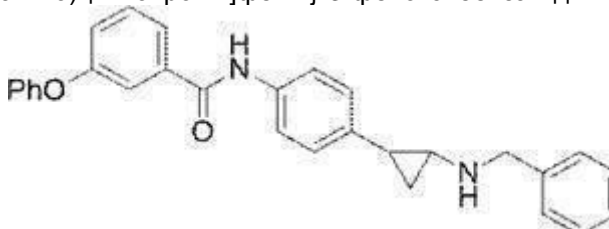
С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-tert-бутилбензамід

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, вказану в заголовку сполуку (15,0 мг)
одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-tert-бутилбензаміду гідрохлориду (62,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,97 (1H, дт, J = 7,0, 5,5 Гц), 1,07-1,15 (1H, м), 1,36 (9H, с), 1,92 (2H, ддд, J = 9,2, 5,9, 3,2 Гц), 2,37 (1H, ддд, J = 7,2, 4,1, 3,2 Гц), 3,85-3,94 (2H, м), 6,96-7,01 (2H, м), 7,22-7,35 (4H, м), 7,37-7,43 (1H, м), 7,51 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,55-7,63 (2H, м), 7,75 (1H, шс), 7,92 (1H, т, J = 1,7 Гц).

Приклад 10

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-феноксибензамід



А) трет-бутил [транс-2-(4-((3-феноксифеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]карбамат
За способом подібним до Прикладу 28, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (93,8 мг)
одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг) і 3-
феноксибензойної кислоти (104 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,10-1,19 (2H, м), 1,46 (9H, с), 2,04 (1H, шс), 2,70 (1H, шс), 4,85 (1H, шс), 7,02-7,07 (2H, м), 7,11-7,20 (4H, м), 7,34-7,40 (2H, м), 7,44 (1H, т, J = 7,9 Гц), 7,48-7,54 (3H, м), 7,56 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,71 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-феноксибензаміду гідрохлорид

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія В, вказану в заголовку сполуку (51,9 мг)
одержували з трет-бутил [транс-2-(4-((3-феноксифеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]карбамату (92 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15-1,23 (1H, м), 1,32-1,40 (1H, м), 2,29 (1H, ддд, J = 10,1, 6,4, 3,5 Гц), 2,79 (1H, шс), 7,07 (2H, дд, J = 8,6, 1,0 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,16-7,26 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,69 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,75 (1H, д, J = 8,1 Гц), 8,38 (3H, шс), 10,27 (1H, с).

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-феноксибензамід

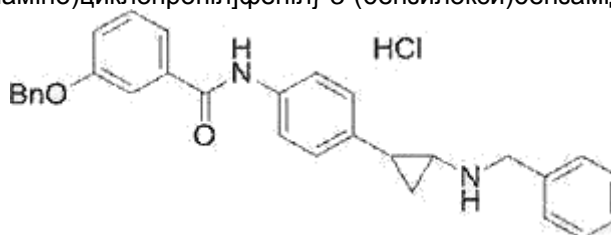
За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, вказану в заголовку сполуку (8,3 мг)
одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-феноксибензаміду гідрохлориду (27,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,87-0,94 (1H, м), 0,98 (1H, дт, J = 9,2, 4,5 Гц), 1,75-1,83 (1H, м), 2,14-2,21 (1H, м), 2,86 (1H, шс), 3,76 (2H, с), 6,94 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,04-7,09 (2H, м), 7,16-

7,24 (3H, м), 7,25-7,33 (4H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,50-7,61 (4H, м), 7,73 (1H, д, J = 8,1 Гц), 10,16 (1H, с).

Приклад 11

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(бензилокси)бензаміду гідрохлорид



5

А) трет-бутил {транс-2-[4-({3-(бензилокси)феніл}карбоніл)аміно]феніл}циклопропіл}карбамат
За способом подібним до Прикладу 28, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (164 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг) і 3-(бензилокси)бензойної кислоти (110 мг).

10

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,99-1,13 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,83-1,92 (1H, м), 2,59 (1H, шс), 5,19 (2H, с), 7,07 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,20-7,27 (2H, м), 7,32-7,38 (1H, м), 7,38-7,45 (3H, м), 7,45-7,51 (2H, м), 7,54 (1H, д, J = 7,6 Гц), 7,58 (1H, д, J = 1,7 Гц), 7,65 (2H, д, J = 8,6 Гц), 10,14 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(бензилокси)бензаміду гідрохлорид

15

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія В, вказану в заголовку сполуку (115 мг) одержували з трет-бутил {транс-2-[4-({3-(бензилокси)феніл}карбоніл)аміно]феніл}циклопропіл}карбамату (164 мг).

20

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,19 (1H, д, J = 6,8 Гц), 1,30-1,38 (1H, м), 2,28 (1H, шс), 2,76-2,83 (1H, м), 5,19 (2H, с), 7,14 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,24 (1H, дд, J = 7,9, 2,1 Гц), 7,36 (1H, д, J = 7,1 Гц), 7,38-7,51 (5H, м), 7,54 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,58 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,71 (2H, д, J = 8,6 Гц), 8,30 (3H, шс), 10,21 (1H, с).

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(бензилокси)бензаміду гідрохлорид

25

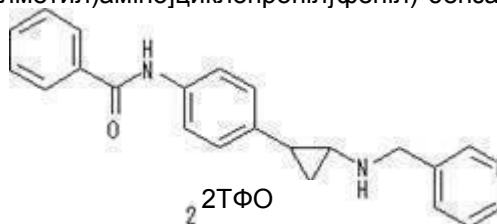
За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, розчин 4N хлорводневої кислоти/етилацетат додавали до N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(бензилокси)бензаміду одержаного з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(бензилокси)бензаміду гідрохлориду (109 мг) і бензальдегіду (29,3 мкл), і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (96,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,22-1,34 (1H, м), 1,46 (1H, шс), 2,41 (1H, шс), 2,89 (1H, шс), 4,29 (2H, шс), 5,19 (2H, с), 7,11 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,24 (1H, дд, J = 8,3, 2,0 Гц), 7,30-7,63 (13H, м), 7,70 (2H, д, J = 8,3 Гц), 9,44 (2H, шс), 10,20 (1H, с).

30

Приклад 12

N-(4-{транс-2-[(піридин-3-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-бензаміду біс(трифторацетат)



35

До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]бензаміду гідрохлориду (23 мг) і 3-піридинкарбоксиальдегіду (17 мг) в метанолі (0,5 мл) додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і розчин 2-піколінборану (23 мг) в метанолі (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі і розчинник упарювали в пристрої через який пропускали повітря. Залишок очищали ВЕРХ (С18, рухома фаза: вода/ацетонітрил (з 0,1% ТФО)), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 344,2.

40

Сполуки, одержані за способом описаним в згаданому вище Прикладі 12 або способом аналогічним йому, показані в наступних Таблицях. В Таблицях, МС означає виміряні значення.

[Таблиця 1-1]

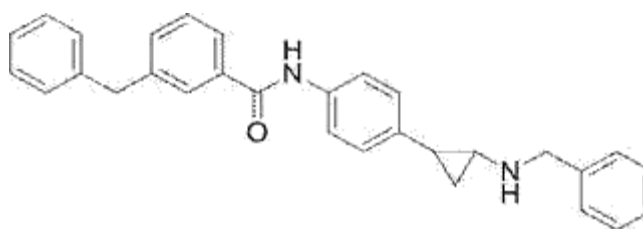
Пр.№	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
13	N-(4-{транс-2-[(тіофен-2-ілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	349,1
14	N-(4-{транс-2-[(3-феніл-пропіл)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	371,3
15	N-(4-{транс-2-[(2-фтор-бензил)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	361,2
16	N-(4-{транс-2-[(біфеніл-4-ілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	419,3
17	N-(4-{транс-2-[(2,2-диметил-пропіл)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	323,3
18	N-(4-{транс-2-[(нафталін-2-ілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	393,3
19	N-(4-{транс-2-[(1-феніл-етил)аміно]-циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	357,2
20	N-{4-[транс-2-(2,3-дигідро-1H-inden-1-іламіно)циклопропіл]феніл}-бензамід		CF ₃ COOH	369,3

[Таблиця 1-2]

Пр.№	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
21	N-{4-[транс-2-(9Н-флуорен-9-іл аміно)циклопропіл]феніл}-бензамід		CF ₃ COOH	417,3
22	N-{4-[транс-2-(додециламіно)-циклопропіл]-феніл}бензамід		CF ₃ COOH	421,4
23	N-{4-[транс-2-(циклогептил-аміно)циклопропіл]феніл}-бензамід		CF ₃ COOH	349,3
24	N-{4-[транс-2-(циклооктил-аміно)циклопропіл]феніл}-бензамід		CF ₃ COOH	363,3
25	N-(4-{транс-2-[(1-бензил-піперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-бензамід		2CF ₃ COOH	426,3
26	N-[4-(транс-2-{[2-(бензилокси)-етил]аміно}-циклопропіл)-феніл]бензамід		CF ₃ COOH	387,3
27	N-{4-[транс-2-(диметиламіно)-циклопропіл]-феніл}бензамід		CF ₃ COOH	281,1

Приклад 28

3-бензил-N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід



А) трет-бутил [транс-2-(4-((3-бензилфеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (4 мл) додавали 3-бензилбензойну кислоту (103 мг) описану в документі (J. Org. Chem. 2001, 66, 2874.), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (93 мг), 1-гідроксибензотриазол (65,3 мг) і триетиламін (140 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок

перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,13 (2H, т, J = 6,6 Гц), 1,45 (9H, с), 1,97-2,03 (1H, м), 2,68 (1H, шс), 4,03 (2H, с), 4,89 (1H, шс), 7,11 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,15-7,24 (3H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,35 (2H, с), 7,51 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,65-7,69 (1H, м), 7,71 (1H, с), 7,88 (1H, шс).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бензилбензаміду гідрохлорид

трет-Бутил [транс-2-(4-((3-бензилфеніл)карбоніл)аміно)феніл]циклопропіл]карбамат (125 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (54,7 мг).

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 343,1.

С) 3-бензил-N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід

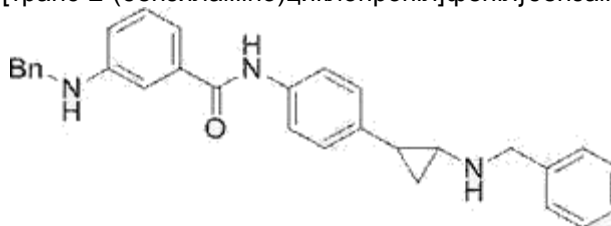
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-бензилбензаміду гідрохлориду (69,6 мг) в метанолі (1,5 мл) додавали бензальдегід (19 мкл) і гідрокарбонат натрію (23,2 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (10,4 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і кристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,7 мг).

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 433,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,88-0,94 (1H, м), 0,98 (1H, дт, J = 9,0, 4,5 Гц), 1,75-1,83 (1H, м), 2,14-2,20 (1H, м), 2,86 (1H, шс), 3,76 (2H, с), 4,03 (2H, с), 6,95 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,16-7,24 (2H, м), 7,24-7,33 (8H, м), 7,43 (2H, д, J = 4,6 Гц), 7,58 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,76 (1H, т, J = 4,0 Гц), 7,80 (1H, с), 10,11 (1H, с).

Приклад 29

3-(бензиламіно)-N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід



А) метил 3-[бензил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бензоат

До розчину метил 3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бензоату (1,08 г), описаного в документі (Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 3175.) в ДМФА (40 мл) додавали гідрид натрію (258 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали бензилбромід (613 мкл). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (125 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,42 (9H, с), 3,89 (3H, с), 4,86 (2H, с), 7,19-7,34 (7H, м), 7,80-7,85 (1H, м), 7,88 (1H, с).

В) 3-[бензил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бензойна кислота

За способом подібним до Прикладу 33, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (121 мг) одержували з метил 3-[бензил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бензоату (125 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (9H, с), 4,90 (2H, с), 7,22-7,27 (3H, м), 7,30-7,43 (4H, м), 7,91 (1H, дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц), 7,96 (1H, с).

5 С) трет-бутил бензил{3-[(4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)карбамоіл]феніл}карбамат

За способом подібним до Прикладу 28, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (81,6 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (110 мг) і 3-[бензил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]бензойної кислоти (121 мг).

10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,08-1,18 (2H, м), 1,41-1,48 (18H, м), 1,86-1,97 (1H, м), 2,63-2,76 (1H, м), 4,85 (2H, с), 6,52-6,65 (1H, м), 6,89-6,99 (1H, м), 7,11 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,18-7,40 (4H, м), 7,44-7,55 (2H, м), 7,64 (2H, с), 7,75-7,83 (1H, м), 7,87-8,00 (1H, м).

D) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(бензиламіно)бензаміду дигідрохлорид

15 За способом подібним до Прикладу 1, Стадія В, вказану в заголовку сполуку (35,7 мг) одержували з трет-бутил бензил{3-[(4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)карбамоіл]феніл}карбамату (82 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,18 (1H, д, $J = 7,8$ Гц), 1,36 (1H, т, $J = 4,3$ Гц), 2,24-2,34 (1H, м), 2,78 (1H, дд, $J = 8,2, 4,0$ Гц), 4,34 (2H, с), 6,79 (1H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,07-7,27 (6H, м), 7,29-7,41 (4H, м), 7,68 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,41 (3H, д, $J = 4,4$ Гц), 10,07 (1H, с).

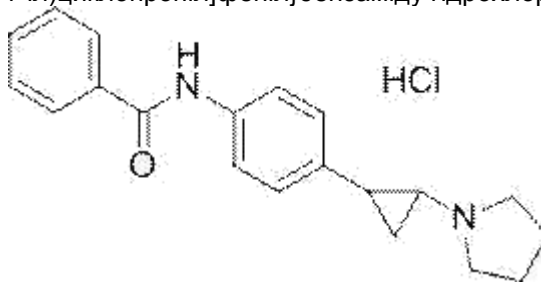
20 E) 3-(бензиламіно)-N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}бензамід

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, вказану в заголовку сполуку (5,0 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(бензиламіно)бензаміду гідрохлориду (40 мг).

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,22-1,31 (1H, м), 1,45-1,53 (1H, м), 2,41-2,48 (1H, м), 2,85-2,93 (1H, м), 4,27-4,32 (2H, м), 4,34 (2H, с), 6,76-6,81 (1H, м), 7,09 (4H, с), 7,16-7,26 (2H, м), 7,33 (2H, с), 7,36-7,40 (2H, м), 7,40-7,45 (3H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,67 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 9,53-9,67 (2H, м), 10,03-10,10 (1H, м).

Приклад 30

N-{4-[транс-2-(піролідин-1-іл)циклопропіл]феніл}бензаміду гідрохлорид



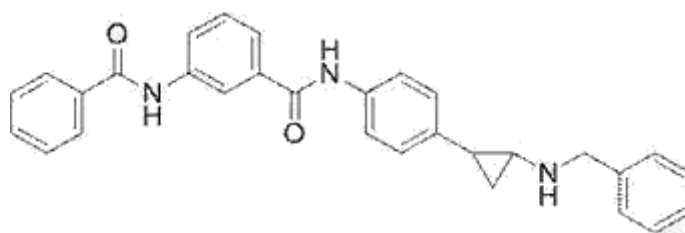
30 До суміші N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]бензаміду гідрохлориду (100 мг), триетиламіну (0,145 мл) і N,N-диметилформаміду (2,0 мл) додавали 1,4-дибромбутан (0,050 мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) і фракції, що містять цільовий продукт, збирали і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5,0 мл), додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі (1,0 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,8 мг).

MC (IAT+): $[M+H]^+$ 307,3.

40 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,36-1,48 (1H, м), 1,63 (1H, ддд, $J = 10,7, 6,7, 4,3$ Гц), 2,00-2,14 (2H, м), 2,14-2,32 (2H, м), 2,64 (1H, ддд, $J = 10,4, 6,7, 3,5$ Гц), 3,05-3,20 (1H, м), 3,26-3,41 (2H, м), 3,64-3,88 (2H, м), 7,16-7,23 (2H, м), 7,49-7,59 (3H, м), 7,62-7,70 (2H, м), 7,88-7,95 (2H, м).

45 Приклад 31

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-[(фенілкарбоніл)аміно]бензамід



А) трет-бутил (транс-2-{4-[(3-{(фенілкарбоніл)аміно}феніл)карбоніл)аміно}феніл)-циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (124 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (4 мл) додавали 3-[(фенілкарбоніл)аміно]бензойну кислоту (100 мг), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (95 мг), 1-гідроксибензотриазол (67,2 мг) і триетиламін (69 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. До суміші додавали етилацетат і одержану тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (188 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00-1,13 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,83-1,92 (1H, м), 2,60 (1H, шс), 7,08 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,24 (1H, шс), 7,47-7,71 (7H, м), 7,98-8,05 (3H, м), 8,30 (1H, с), 10,22 (1H, с), 10,45 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-[(фенілкарбоніл)аміно]бензаміду гідрохлорид трет-Бутил (транс-2-{4-[(3-{(фенілкарбоніл)аміно}феніл)карбоніл)аміно}феніл)-циклопропіл)карбамат (188 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (107 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,24 (1H, м), 1,31-1,40 (1H, м), 2,23-2,33 (1H, м), 2,77-2,84 (1H, м), 7,15 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,48-7,65 (4H, м), 7,65-7,75 (3H, м), 7,96-8,03 (3H, м), 8,21-8,37 (4H, м), 10,28 (1H, с), 10,47 (1H, с).

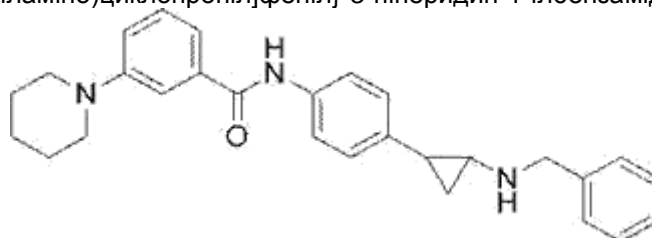
С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-[(фенілкарбоніл)аміно]бензамід До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-[(фенілкарбоніл)аміно]бензаміду гідрохлориду (85,5 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (21 мкл) і гідрокарбонат натрію (26,4 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (11,9 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і кристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,2 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 462,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,92-0,99 (1H, м), 1,10 (1H, дт, J = 9,2, 4,8 Гц), 1,91 (1H, ддд, J = 9,2, 5,9, 3,2 Гц), 2,33-2,39 (1H, м), 3,84-3,94 (2H, м), 6,98 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,22-7,35 (5H, м), 7,43-7,54 (5H, м), 7,54-7,60 (1H, м), 7,63 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,82-7,91 (3H, м), 8,01 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,15 (1H, с).

Приклад 32

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-піперидин-1-ілбензамід



А) трет-бутил {транс-2-[4-[(3-(піперидин-1-іл)феніл)карбоніл)аміно]феніл]циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (105 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (3 мл) додавали 3-(піперидин-1-іл)бензойну кислоту (105 мг), описану в документі (J. Med. Chem. 1997, 40, 331.), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (81 мг), 1-гідроксибензотриазол (57,2 мг) і триетиламін (59 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (142 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,99-1,11 (2Н, м), 1,35-1,41 (9Н, м), 1,51-1,60 (2Н, м), 1,63 (4Н, д, J = 4,9 Гц), 1,87 (1Н, шс), 2,55-2,63 (1Н, м), 3,18-3,24 (4Н, м), 4,83 (1Н, с), 7,06 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,09-7,15 (1Н, м), 7,28-7,35 (2Н, м), 7,42 (1Н, с), 7,63 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 10,06 (1Н, с).

В) N-{4-[транс-2-аміноциклопропіл]феніл}-3-(піперидин-1-іл)бензаміду дигідрохлорид трет-Бутил {транс-2-[4-({3-(піперидин-1-іл)феніл]карбоніл}аміно)феніл]циклопропіл}карбамат (142 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (121 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,14-1,27 (1Н, м), 1,31-1,45 (1Н, м), 1,63 (2Н, шс), 1,81 (4Н, шс), 2,25-2,36 (1Н, м), 2,79 (1Н, шс), 3,29-3,48 (4Н, м), 7,15 (2Н, д, J = 8,8 Гц), 7,26 (1Н, с), 7,52 (2Н, шс), 7,71 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 8,38-8,53 (3Н, м), 10,31 (1Н, шс).

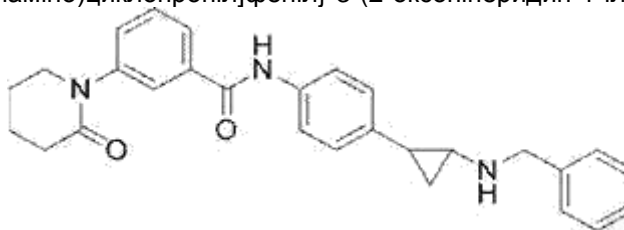
С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(піперидин-1-іл)бензамід
До розчину N-{4-[транс-2-аміноциклопропіл]феніл}-3-(піперидин-1-іл)бензаміду дигідрохлориду (64,2 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (16 мкл) і гідрокарбонат натрію (19,8 мг). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (8,9 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (51,0 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 426,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,92-0,99 (1Н, м), 1,10 (1Н, дт, J = 9,4, 4,7 Гц), 1,55-1,63 (2Н, м), 1,71 (4Н, квін, J = 5,6 Гц), 1,88-1,94 (1Н, м), 2,36 (1Н, дт, J = 7,2, 3,6 Гц), 3,19-3,25 (4Н, м), 3,84-3,93 (2Н, м), 6,97 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,07 (1Н, дд, J = 8,2, 2,6 Гц), 7,17 (1Н, д, J = 7,6 Гц), 7,22-7,35 (6Н, м), 7,45 (1Н, т, J = 2,0 Гц), 7,50 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,79 (1Н, шс).

Приклад 33

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензамід



А) 3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензойна кислота

До розчину метил 3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензоату (114 мг), описаного в документі (J. Med. Chem. 1997, 40, 331.), у ТГФ (3,0 мл) - вода (0,5 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (61,5 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали 10% розчин лимонної кислоти. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,67-1,98 (4Н, м), 2,40 (2Н, т, J = 6,5 Гц), 3,63 (2Н, т, J = 5,5 Гц), 7,39-7,60 (2Н, м), 7,73-7,90 (2Н, м), 12,39 (1Н, шс).

В) трет-бутил {транс-2-[4-({3-(2-оксопіперидин-1-іл)феніл]карбоніл}аміно)феніл]циклопропіл}карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (230 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (7 мл) додавали 3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензойну кислоту (169 мг), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (177 мг), 1-гідроксибензотриазол (125 мг) і триетиламін (128 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (53,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,09-1,18 (2Н, м), 1,46 (9Н, с), 1,81-1,91 (2Н, м), 1,91-2,07 (3Н, м), 2,58 (2Н, т, J = 5,5 Гц), 2,69 (1Н, шс), 3,65 (2Н, шс), 4,90 (1Н, шс), 7,11 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,32-7,38 (1Н, м), 7,38-7,46 (1Н, м), 7,53 (2Н, д, J = 8,6 Гц), 7,68-7,75 (2Н, м), 8,40 (1Н, шс).

С) N-{4-[транс-2-аміноциклопропіл]феніл}-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензаміду гідрохлорид
Змішаний розчин трет-бутил {транс-2-[4-({[3-(2-оксопіперидин-1-іл)феніл]карбоніл}аміно)феніл]циклопропіл}карбамату (53,4 мг) в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник

упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (38,5 мг).
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,31-1,48 (2H, м), 1,96-2,08 (4H, м), 2,39 (1H, шс), 2,58 (2H, т, J = 6,2 Гц), 2,82-2,90 (1H, м), 3,76 (2H, т, J = 5,6 Гц), 7,21 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,49-7,55 (1H, м), 7,56-7,63 (1H, м), 7,67 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,81-7,92 (2H, м).

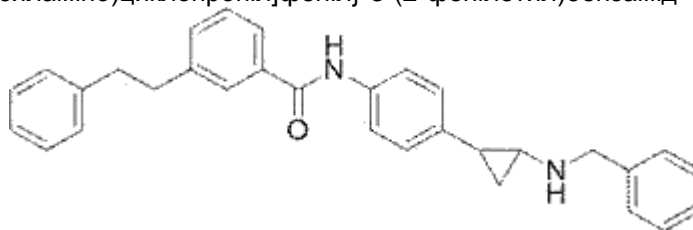
Д) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензамід
До розчину N-{4-[транс-2-аміноциклопропіл]феніл}-3-(2-оксопіперидин-1-іл)бензаміду гідрохлориду (27,1 мг) в метанолі (1 мл) додавали бензальдегід (7,14 мкл) і гідрокарбонат натрію (8,9 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (4,0 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,9 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 440,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,92-0,99 (1H, м), 1,10 (1H, дт, J = 9,2, 4,8 Гц), 1,88-2,01 (6H, м), 2,33-2,39 (1H, м), 2,58 (2H, т, J = 5,7 Гц), 3,61-3,69 (2H, м), 3,89 (2H, д, J = 1,7 Гц), 6,97 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,22-7,37 (6H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,51 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,68-7,73 (2H, м), 8,35 (1H, шс).

Приклад 34

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(2-фенілетил)бензамід



А) трет-бутил {транс-2-[4-({[3-(2-фенілетил)феніл]карбоніл}аміно)феніл]циклопропіл}карбамат

За способом подібним до Прикладу 28, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (232 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (191 мг) і 3-(2-фенілетил)бензойної кислоти (145 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,98-1,13 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,82-1,93 (1H, м), 2,58 (1H, шс), 2,87-3,02 (4H, м), 7,06 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,14-7,32 (6H, м), 7,36 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,65 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,86 (2H, д, J = 8,3 Гц), 10,08 (1H, с).

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(2-фенілетил)бензаміду гідрохлорид

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія В, вказану в заголовку сполуку (154 мг) одержували з трет-бутил {транс-2-[4-({[3-(2-фенілетил)феніл]карбоніл}аміно)феніл]циклопропіл}карбамату (232 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-1,25 (1H, м), 1,30-1,41 (1H, м), 2,21-2,36 (1H, м), 2,73-2,83 (1H, м), 2,86-3,02 (4H, м), 7,07-7,40 (9H, м), 7,70 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,85 (2H, д, J = 8,3 Гц), 8,34 (3H, шс) 10,14 (1H, с).

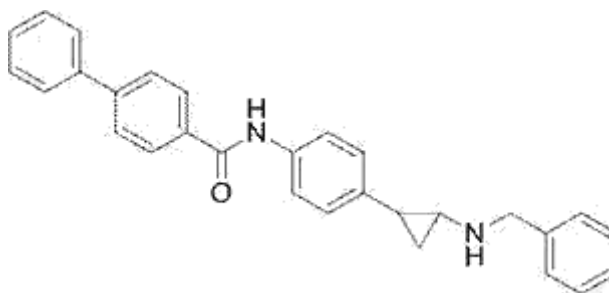
С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-3-(2-фенілетил)бензамід

За способом подібним до Прикладу 1, Стадія С, вказану в заголовку сполуку (85,4 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(2-фенілетил)бензаміду гідрохлориду (100 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,83-1,03 (2H, м), 1,80 (1H, ддд, J = 9,0, 5,8, 3,0 Гц), 2,18 (1H, дт, J = 6,7, 3,6 Гц), 2,83-3,03 (4H, м), 3,77 (2H, с), 6,94 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,13 - 7,40 (12H, м), 7,60 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,85 (2H, д, J = 8,3 Гц), 10,04 (1H, с).

Приклад 35

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-4-карбоксамід



А) трет-бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (150 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (6 мл) додавали біфеніл-4-карбонову кислоту (100 мг), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (116 мг), 1-гідроксибензотриазол (82 мг) і триетиламін (84 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували (метанол/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (131 мг).

МС (ІАТ+): $[M-tBu+2H]^+$ 373,2.

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид

трет-Бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат (154 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (81,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 329,2.

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-4-карбоксамід

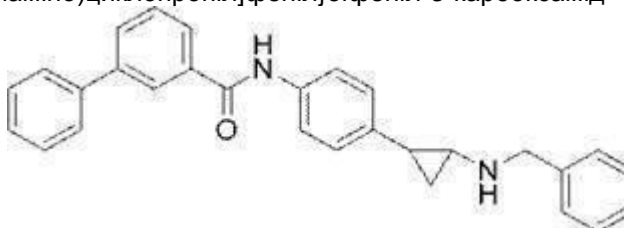
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (82 мг) в метанолі (2 мл) додавали бензальдегід (25 мкл) і гідрокарбонат натрію (31,5 мг). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (14,2 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 419,2.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,88 - 1,03 (2H, м), 1,81 (1H, с), 2,16 - 2,24 (1H, м), 3,77 (2H, с), 6,97 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,22 (1H, д, J = 6,9 Гц), 7,27 - 7,34 (4H, м), 7,44 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,48 - 7,55 (2H, м), 7,64 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,74 - 7,79 (2H, м), 7,83 (2H, д, J = 8,6 Гц), 8,04 (2H, д, J = 8,6 Гц), 10,19 (1H, с).

Приклад 36

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-3-карбоксамід



А) трет-бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-3-ілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), в ацетонітрилі (4 мл) додавали біфеніл-3-карбонільхлорид (131 мг) і триетиламін (61,1 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. До реакційної суміші додавали етилацетат, одержану тверду речовину збирали фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (154 мг).

МС (ІАТ+): $[M-tBu+2H]^+$ 373,2.

В) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-3-карбоксаміду гідрохлорид

трет-Бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-3-ілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат (154 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводнева кислота/етилацетат (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (130 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 329,2.

С) N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-3-карбоксамід

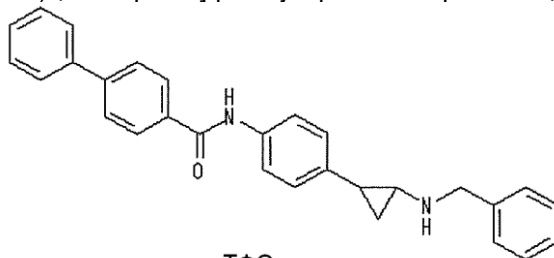
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-3-карбоксаміду гідрохлориду (130 мг) в метанолі (4 мл) додавали бензальдегід (40 мкл) і гідрокарбонат натрію (49,9 мг). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (22,5 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (60,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+CH_3CN+H]^+$ 460,4.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0,85-1,06 (2H, м), 1,76-1,86 (1H, м), 2,16-2,23 (1H, м), 2,81-2,96 (1H, м), 3,77 (2H, с), 6,97 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,18-7,26 (1H, м), 7,26-7,35 (4H, м), 7,43 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,49-7,56 (2H, м), 7,63 (3H, д, J = 8,3 Гц), 7,77 (2H, д, J = 7,3 Гц), 7,90 (2H, дд, J = 18,3, 7,8 Гц), 8,20 (1H, с), 10,24 (1H, с).

Приклад 37

N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-4-карбоксаміду трифторацетат



ТФО

До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (26 мг) і бензальдегід (10 мг) в метанолі (1 мл) додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і суміш перемішували при 45°C протягом 1 г і додавали 2-піколінборан (17 мг). Суміш перемішували при 60°C протягом ночі і розчинник упарювали в пристрої через який пропускали повітря. Залишок очищали ВЕРХ (С18, рухома фаза: вода/ацетонітрил (з 0,1% ТФО)), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 419,3

Сполуки, одержані за способом описаним в згаданому вище Прикладі 37 або способом аналогічним йому, показані в наступних Таблицях. В Таблицях, МС означає виміряні значення.

[Таблиця 1-3]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
38	N-(4-{транс-2-[(піридин-3-ілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)біфеніл-4-карбоксамід		$2CF_3COOH$	420,3
39	N-(4-{транс-2-[(піридин-4-ілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)біфеніл-4-карбоксамід		$2CF_3COOH$	420,3
40	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)біфеніл-4-карбоксамід		CF_3COOH	383,3

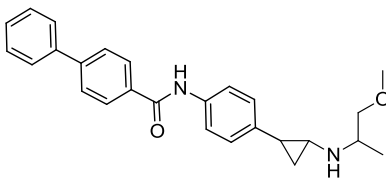
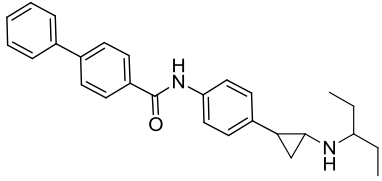
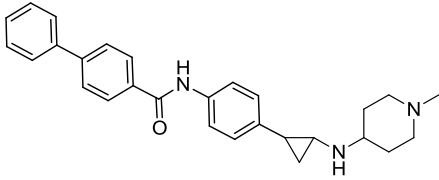
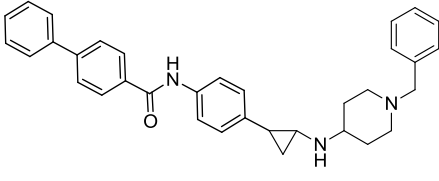
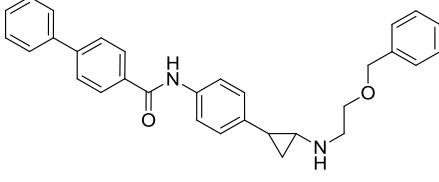
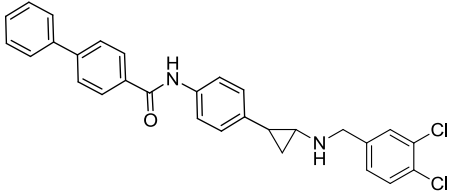
[Таблиця 1-3]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
41	N-(4-{транс-2-[(3-метоксибензил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	449,3
42	N-(4-{транс-2-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	463,3
43	N-(4-{транс-2-[(4-метоксибензил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	449,3
44	N-(4-{транс-2-[(2-аміноетил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	372,3
45	N-{4-[транс-2-(циклооктил-аміно)циклопропіл]феніл}-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	439,3

[Таблиця 1-4]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
46	N-(4-{транс-2-[(3,4-диметоксибензил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	479,3
47	N-(4-{транс-2-[(1-фенілетил)аміно]циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	433,3

[Таблиця 1-4]

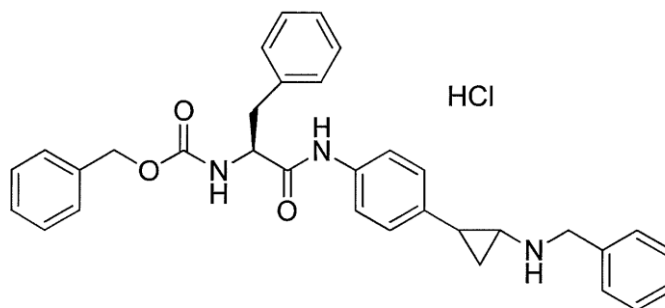
Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
48	N-(4-{транс-2-[(2-метокси-1-метилетил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	401,3
49	N-(4-{транс-2-[(1-етилпропіл)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	399,3
50	N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	426,4
51	N-(4-{транс-2-[(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	502,4
52	N-{4-[транс-2-[(2-бензилокси)етил]аміно]-циклопропіл}-феніл}біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	463,3
53	N-(4-{транс-2-[(3,4-дихлорбензил)аміно]-циклопропіл}феніл)-біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	487,3

[Таблиця 1-5]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
54	N-{4-[транс-2-{{(6-метоксипіридин-3-іл)-метил}аміно}-циклопропіл]-феніл}біфеніл-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	450,3
55	аліл 4-{{транс-2-{{4-[[біфеніл-4-ілкарбоніл)-аміно]феніл}циклопропіл}аміно}піперидин-1-карбоксилат		CF ₃ COOH	496,4
56	N-(4-{транс-2-{{(1-метил-2-феноксиетил)-аміно}циклопропіл}феніл}біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	463,3

Приклад 57

5 N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-Nα-[(бензилокси)карбоніл]-L-феніланінамідну гідрохлорид



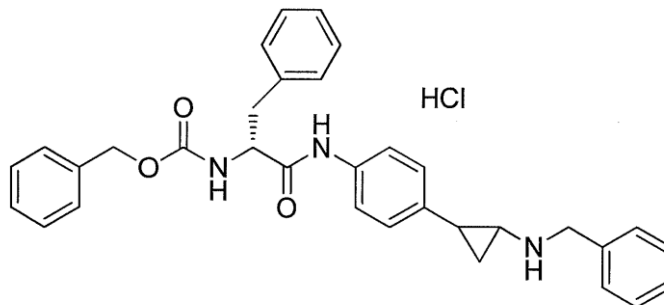
До суміші N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-Nα-[(бензилокси)карбоніл]-L-феніланінамідну гідрохлориду (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827.), гідрокарбонату натрію (27,0 мг) і метанолу (2,00 мл) додавали бензальдегід (0,022 мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували на бані з льодом, додавали боргідрид натрію (12,2 мг) і суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 г. Реакційну суміш розводили дегідратованим ТГФ (4,00 мл), і охолоджували на бані з льодом і додавали боргідрид натрію (8,12 мг). Баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили метанолом (2,00 мл) і дегідратованим ТГФ (2,00 мл), охолоджували на бані з льодом, додавали боргідрид натрію (8,12 мг) і суміш перемішували при 0°C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), і фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5,00 мл), додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі (1,00 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (82,3 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 520,4.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,25-1,41 (1H, м), 1,49 (1H, ддд, $J = 10,5, 6,6, 4,4$ Гц), 2,42 (1H, ддд, $J = 10,2, 6,6, 3,5$ Гц), 2,89-3,03 (2H, м), 3,03-3,19 (1H, м), 4,37 (2H, с), 4,48 (1H, т, $J = 7,5$ Гц), 4,97-5,12 (2H, м), 7,05 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,14-7,35 (10H, м), 7,35-7,54 (7H, м).

Приклад 58

5 N-{4-[транс-2-(бензиламіно)циклопропіл]феніл}-Nα-[(бензилокси)карбоніл]-D-фенілаланінамідну гідрохлорид



До суміші N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-Nα-[(бензилокси)карбоніл]-D-фенілаланінамідну гідрохлориду (100 мг), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827.), гідрокарбонату натрію (27,0 мг) і метанолу (4,00 мл) додавали бензальдегід (0,022 мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 1 г. Реакційну суміш розводили дегідратованим ТГФ (6,00 мл) і охолоджували на бані з льодом. Додавали боргідрид натрію (24,4 мг) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), і фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5,00 мл), додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі (1,00 мл), і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (84,6 мг).

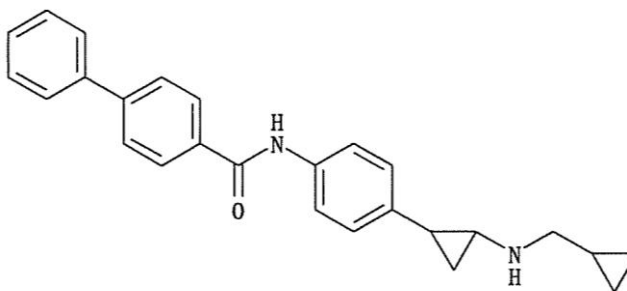
МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,4.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,25-1,41 (1H, м), 1,42-1,55 (1H, м), 2,35-2,48 (1H, м), 2,88-3,03 (2H, м), 3,03-3,20 (1H, м), 4,37 (2H, с), 4,47 (1H, т, $J = 7,4$ Гц), 4,96-5,13 (2H, м), 7,05 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,15-7,36 (10H, м), 7,36-7,53 (7H, м).

В наступних Прикладах, опис солей (наприклад, HCl, 2HCl, ТФО, 2ТФО) в структурних формулах випущений.

Приклад 59

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамідну гідрохлорид



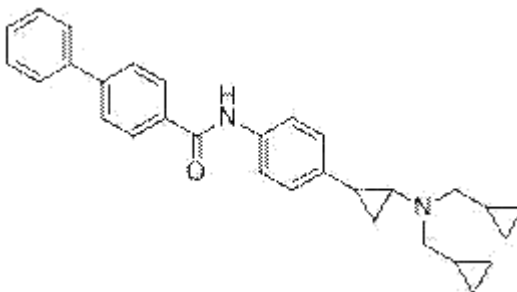
Розчин N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксамідну гідрохлориду (2,2 г) в метанолі (75 мл)/ТГФ (75 мл) охолоджували льодом і додавали циклопропанкарбальдегід (549 мг) і гідрокарбонат натрію (1,01 г). Суміш перемішували при 60°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (456 мг). Суміш перемішували протягом 1 г і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, етилацетат/метанол). Додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,62 г).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 383,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,38-0,48 (2H, м), 0,69-0,78 (2H, м), 1,06-1,21 (1H, м), 1,35-1,55 (2H, м), 2,47 (1H, ддд, $J = 10,1, 6,5, 3,5$ Гц), 2,96-3,04 (1H, м), 3,09 (2H, дд, $J = 7,5, 2,1$ Гц), 7,21 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,36-7,44 (1H, м), 7,45-7,53 (2H, м), 7,65-7,73 (4H, м), 7,78 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 8,02 (2H, д, $J = 8,7$ Гц).

Приклад 60

N-(4-{транс-2-[біс(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



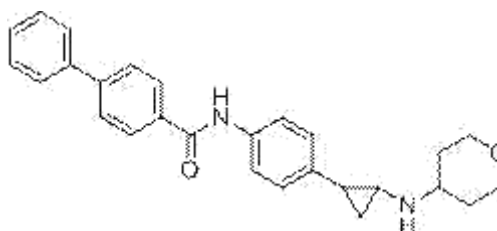
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (100 мг) в метанолі (5,4 мл) додавали оцтову кислоту (0,6 мл), циклопропанкарбальдегід (0,023 мл) і комплекс 2-піколін-боран (44 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г і додавали ДМФА (4 мл) і комплекс 2-піколін-боран (29,3 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і додавали циклопропанкарбальдегід (0,010 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і додавали циклопропанкарбальдегід (0,008 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, додавали воду і етилацетат і суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували, промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), і додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі (1,0 мл), одержуючи продукт. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 437,3.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,27-0,61 (4H, м), 0,61-0,96 (4H, м), 1,03-1,39 (2H, м), 1,52 (1H, шс), 1,77 (1H, шс), 2,71 (2H, с), 3,11-3,55 (4H, м), 7,20 (2H, д, $J = 7,6$ Гц), 7,34-7,55 (3H, м), 7,63-7,84 (6H, м), 8,03 (2H, д, $J = 8,1$ Гц).

Приклад 61

N-{4-[транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл]феніл}біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



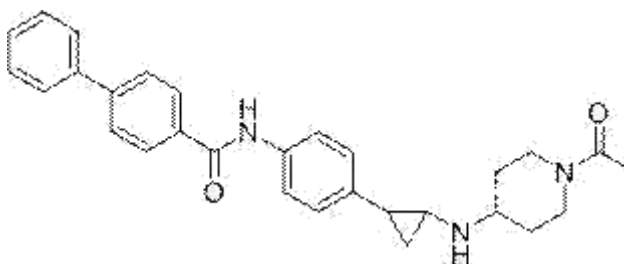
За способом подібним до Прикладу 59, вказану в заголовку сполуку (39 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (120 мг) і тетрагідро-4H-піран-4-ону (32,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 413,4.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,37-1,58 (2H, м), 1,64-1,83 (2H, м), 2,10 (2H, д, $J = 11,6$ Гц), 2,42-2,57 (1H, м), 2,93-3,05 (1H, м), 3,41-3,67 (3H, м), 4,04 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,21 (2H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,34-7,55 (3H, м), 7,65-7,82 (6H, м), 8,01 (2H, д, $J = 8,1$ Гц).

Приклад 62

N-(4-{транс-2-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



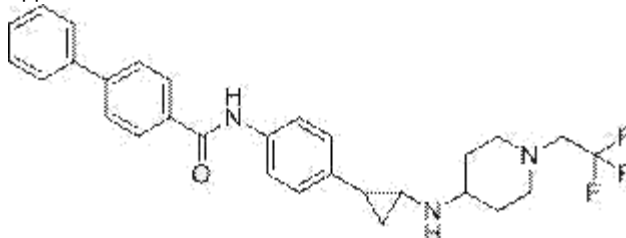
За способом подібним до Прикладу 59, вказану в заголовку сполуку (31 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (120 мг) і 1-ацетилпіперидин-4-ону (46,4 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 454,3.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,06-1,88 (5H, м), 2,03-2,43 (5H, м), 2,51-3,16 (3H, м), 3,50-3,87 (1H, м), 3,97-4,25 (1H, м), 4,49-4,78 (1H, м), 7,19-7,53 (5H, м), 7,66-7,81 (6H, м), 8,03 (2H, д, $J = 7,4$ Гц).

Приклад 63

10 N-{4-[транс-2-{1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл}аміно]циклопропіл}феніл}біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



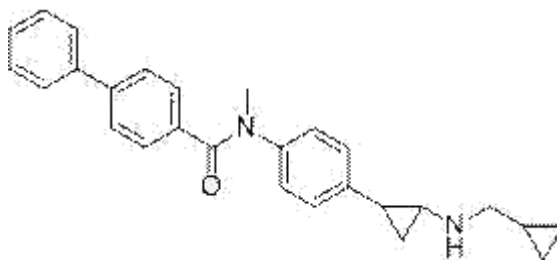
За способом подібним до Прикладу 59, вказану в заголовку сполуку (23 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (164 мг) і 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-ону (91 мг).

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 494,3

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,43-1,60 (2H, м), 1,82-1,98 (2H, м), 2,20-2,32 (2H, м), 2,45-2,57 (1H, м), 2,69-2,85 (3H, м), 2,98-3,06 (1H, м), 3,36-3,75 (4H, м), 7,23 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,39-7,44 (1H, м), 7,47-7,53 (2H, м), 7,68-7,73 (4H, м), 7,79 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 8,01-8,06 (2H, м).

20 Приклад 64

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-N-метилбіфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



25 А) трет-бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-4-ілкарбоніл) (метил)аміно]феніл}циклопропіл) (циклопропілметил)карбамат

До розчину N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (90 мг) і триетиламіну (43,5 мг) в ТГФ (2 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (60,9 мг) при охолодженні льодом. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в ДМФА (2,5 мл), при охолодженні льодом додавали гідрид натрію (12,9 мг) і суміш перемішували протягом 1 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали метилйодид (52,9 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг).

35 МС (ІАТ+): $[M-t\text{Bu}+2H]^+$ 441,3.

В) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-N-метилбіфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид

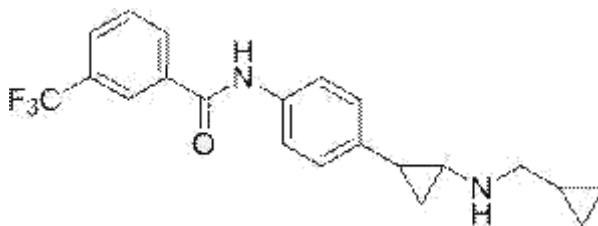
До розчину трет-бутил (транс-2-{4-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)(метил)аміно]феніл}циклопропіл)(циклопропілметил)карбамату (248 мг) в ТГФ (5 мл) додавали 10% хлорводневу кислоту в метанолі (20 мл) при охолодженні льодом і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (62 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 397,3.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,19-0,29 (2H, м), 0,50-0,61 (2H, м), 0,87-1,02 (1H, м), 1,16-1,30 (1H, м), 1,31-1,43 (1H, м), 2,30 (1H, ддд, $J = 10,2, 6,5, 3,7$ Гц), 2,82 (1H, дт, $J = 7,8, 4,0$ Гц), 2,90 (2H, д, $J = 7,5$ Гц), 3,37 (3H, с), 6,97-7,08 (4H, м), 7,19-7,41 (7H, м), 7,42-7,48 (2H, м).

Приклад 65

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



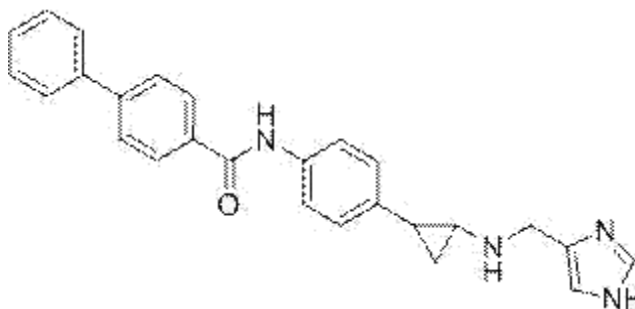
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (150 мг) в метанолі (10 мл)/ТГФ (10 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (38,3 мг) і гідрокарбонат натрію (70,6 мг). Суміш перемішували при 60°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (31,8 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол). До одержаного продукту додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 375,2.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,42 (2H, м), 0,68-0,78 (2H, м), 1,05-1,18 (1H, м), 1,34-1,54 (2H, м), 2,46 (1H, ддд, $J = 10,2, 6,5, 3,3$ Гц), 2,98 (1H, м), 3,08 (2H, дд, $J = 7,5, 2,1$ Гц), 7,20 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,63-7,77 (3H, м), 7,89 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 8,13-8,28 (2H, м).

Приклад 66

N-(4-{транс-2-[(1H-імідазол-4-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду дигідрохлорид



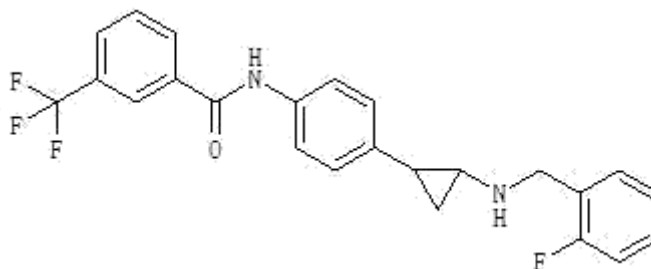
За способом подібним до Прикладу 59, вказану в заголовку сполуку (78 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлориду (150 мг) і 1H-імідазол-4-карбальдегід (39,5 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 409,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,40-1,49 (1H, м), 1,60 (1H, ддд, $J = 10,6, 6,7, 4,3$ Гц), 2,51-2,61 (1H, м), 3,08 (1H, дк, $J = 4,3, 3,2$ Гц), 4,61 (2H, д, $J = 2,1$ Гц), 7,16 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,36-7,43 (1H, м), 7,44-7,52 (2H, м), 7,65-7,73 (4H, м), 7,75-7,82 (3H, м), 8,01 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 9,02 (1H, д, $J = 1,1$ Гц).

Приклад 67

N-(4-{транс-2-[(2-фторбензил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



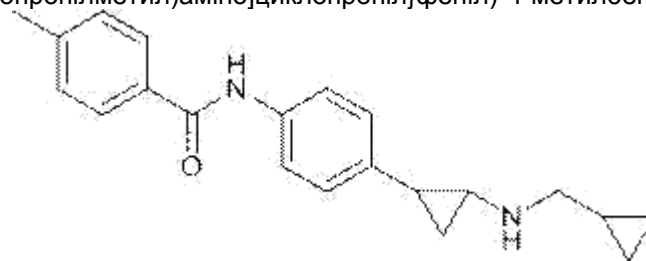
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (90 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (120 мг) і 2-фторбензальдегіду (54,3 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 429,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,36-1,55 (2H, м), 2,36-2,48 (1H, м), 3,03 (1H, дт, $J = 7,5, 3,8$ Гц), 4,47 (2H, с), 7,15 (2H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,20-7,34 (2H, м), 7,47-7,60 (2H, м), 7,63-7,80 (3H, м), 7,91 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,16-8,30 (2H, м).

Приклад 68

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-метилбензаміду гідрохлорид



А) 2,2,2-трихлоретил (4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]карбамату (16,8 г), описаного в документі (J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 6827.), і триетиламіну (11,32 мл) в ТГФ (338 мл) додавали 2,2,2-трихлоретилхлорформіат (11,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (19,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,07-1,19 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,95-2,08 (1H, м), 2,68 (1H, шс), 4,81 (3H, шс), 6,84 (1H, шс), 7,11 (2H, д, $J = 7,8$ Гц), 7,31 (2H, д, $J = 7,8$ Гц).

В) 2,2,2-трихлоретил [4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]карбамату гідрохлорид

2,2,2-Трихлоретил (4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопропіл}феніл)карбамат (19,0 г) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислота/циклопентилметилового етеру (188 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,2 г).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,09-1,22 (1H, м), 1,24-1,37 (1H, м), 2,16-2,30 (1H, м), 2,69-2,81 (1H, м), 4,93 (2H, с), 7,11 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,43 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 8,21 (3H, шс), 10,11 (1H, шс).

С) 2,2,2-трихлоретил (4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)карбамат

До розчину 2,2,2-трихлоретил [4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]карбамату гідрохлориду (16,2 г) і гідрокарбонату натрію (7,56 г) в ТГФ (112 мл)/метанол (112 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (4,37 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 г і охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (3,4 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали ди-трет-бутил дикарбонат (14,7 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,9 г).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,05-0,15 (1H, м), 0,16-0,27 (1H, м), 0,32-0,51 (2H, м), 0,89-1,04 (1H, м), 1,12-1,25 (2H, м), 1,35 (9H, с), 2,00-2,08 (1H, м), 2,62-2,75 (1H, м), 2,99 (1H, дд, $J = 14,2$,

6,9 Гц), 3,17 (1H, дд, J = 14,2, 6,9 Гц), 4,93 (2H, с), 7,08 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,40 (2H, д, J = 8,1 Гц), 10,06 (1H, шс).

Д) трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамат

До розчину 2,2,2-трихлоретил (4-{транс-2-[(трет-бутоксикарбоніл) (циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)карбамат (15,9 г) в ТГФ (166 мл) додавали порошок цинку (32,6 г) і оцтову кислоту (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г, додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (100 мл) і етилацетат (500 мл) і суміш фільтрували через целіт. Органічний шар відокремлювали від маткового розчину, промивали послідовно водою і насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (NH, гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,83 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,06-0,16 (1H, м), 0,16-0,26 (1H, м), 0,33-0,48 (2H, м), 0,89-1,12 (3H, м), 1,36 (9H, с), 1,85-1,95 (1H, м), 2,53-2,60 (1H, м), 2,97 (1H, дд, J = 14,2, 6,8 Гц), 3,15 (1H, дд, J = 14,2, 6,8 Гц), 4,83 (2H, с), 6,46 (2H, д, J = 7,9 Гц), 6,80 (2H, д, J = 7,9 Гц).

Е) трет-бутил (циклопропілметил) (транс-2-{4-[(4-метилбензоїл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (75,0 мг) і триетиламіну (41,5 мкл) в ТГФ (1,24 мл) додавали 4-толуоїлхлорид (39,4 мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (104,3 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,06-0,16 (1H, м), 0,18-0,29 (1H, м), 0,34-0,51 (2H, м), 0,91-1,04 (1H, м), 1,11-1,25 (2H, м), 1,36 (9H, с), 2,01-2,11 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,67-2,76 (1H, м), 3,00 (1H, дд, J = 14,3, 7,0 Гц), 3,19 (1H, дд, J = 14,3, 7,1 Гц), 7,11 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J = 7,7 Гц), 7,66 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,86 (2H, д, J = 7,7 Гц), 10,08 (1H, с).

Ф) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-метилбензаміду гідрохлорид

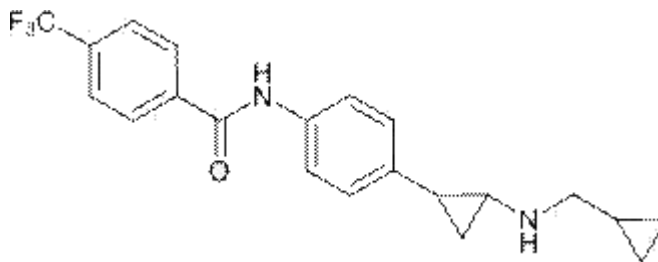
трет-Бутил (циклопропілметил)(транс-2-{4-[(4-метилбензоїл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат (104,3 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (65,0 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 321,2.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,32-0,41 (2H, м), 0,52-0,63 (2H, м), 0,99-1,13 (1H, м), 1,21-1,32 (1H, м), 1,42-1,56 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,41-2,47 (1H, м), 2,84-3,04 (3H, м), 7,15 (2H, д, J = 7,6 Гц), 7,33 (2H, д, J = 7,6 Гц), 7,71 (2H, д, J = 7,9 Гц), 7,86 (2H, д, J = 7,9 Гц), 9,15 (2H, шс), 10,14 (1H, с).

Приклад 69

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



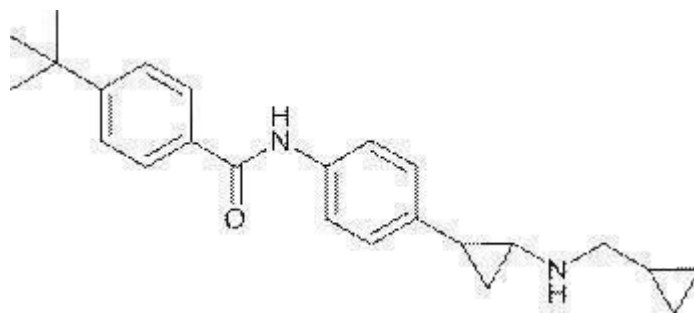
За способом подібним до Прикладу 68, Стадії Е і F, вказану в заголовку сполуку (65,9 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (73,0 мг) і 4-(трифторметил)бензоїлхлориду (43,0 мкл).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 375,4.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,31-0,43 (2H, м), 0,50-0,64 (2H, м), 1,01-1,15 (1H, м), 1,23-1,33 (1H, м), 1,43-1,60 (1H, м), 2,43-2,48 (1H, м), 2,83-3,03 (3H, м), 7,18 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,72 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,92 (2H, д, J = 8,2 Гц), 8,15 (2H, д, J = 8,2 Гц), 9,27 (2H, шс), 10,48 (1H, с).

Приклад 70

4-трет-бутил-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)бензаміду гідрохлорид



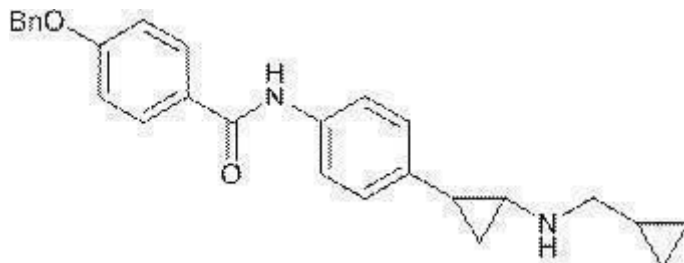
За способом подібним до Прикладу 68, Стадії Е і F, вказану в заголовку сполуку (67,6 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (71,3 мг) і 4-трет-бутилбензоїлхлориду (55,3 мкл).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 363,4.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,32-0,41 (2H, м), 0,53-0,65 (2H, м), 0,98-1,13 (1H, м), 1,21-1,29 (1H, м), 1,32 (9H, с), 1,41-1,55 (1H, м), 2,39-2,48 (1H, м), 2,81-3,05 (3H, м), 7,15 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,54 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,71 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,88 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 9,16 (2H, шс), 10,16 (1H, с).

Приклад 71

10 4-(бензилокси)-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)бензаміду гідрохлорид



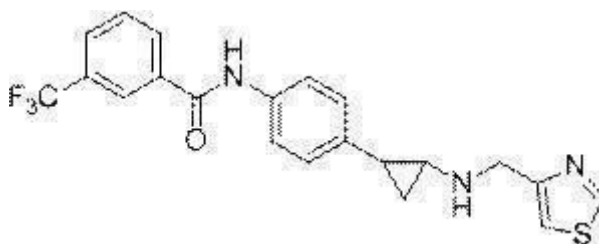
За способом подібним до Прикладу 68, Стадії Е і F, вказану в заголовку сполуку (50,2 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (70,9 мг) і 4-(бензилокси)бензоїлхлориду (69,4 мг).

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 413,3.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,30-0,40 (2H, м), 0,51-0,63 (2H, м), 0,96-1,13 (1H, м), 1,21-1,32 (1H, м), 1,39-1,53 (1H, м), 2,42 (1H, м), 2,85-3,04 (3H, м), 5,21 (2H, с), 7,05-7,20 (4H, м), 7,30-7,51 (5H, м), 7,70 (2H, д, $J = 7,8$ Гц), 7,94 (2H, д, $J = 8,2$ Гц), 9,03 (2H, шс), 10,07 (1H, с).

20 Приклад 72

N-(4-{транс-2-[(1,3-тіазол-4-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



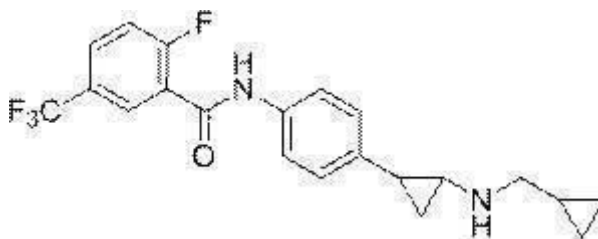
25 За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (40 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і 1,3-тіазол-4-карбальдегіду (33 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 417,9.

30 ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,34-1,55 (2H, м), 2,40-2,50 (1H, м), 3,04 (1H, тд, $J = 4,3, 3,4$ Гц), 4,58 (2H, с), 7,14 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,64-7,79 (4H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,16-8,29 (2H, м), 9,10 (1H, д, $J = 1,9$ Гц).

Приклад 73

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-2-фтор-5-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил)[транс-2-(4-{[2-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат

Розчин трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (80,0 мг) і триетиламіну (32,1 мг) в ацетонітрилі (3 мл) охолоджували льодом і додавали 2-фтор-5-(трифторметил)бензоїлхлорид (71,9 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і виливали у воду при охолодженні льодом. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг).

МС (ІАТ+): $[M-tBu+2H]^+$ 437,0.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,12-0,31 (2H, м), 0,37-0,54 (2H, м), 0,93-1,12 (1H, м), 1,22-1,30 (2H, м), 1,45 (9H, с), 2,07-2,16 (1H, м), 2,78-2,88 (1H, м), 2,99-3,13 (1H, м), 3,19-3,35 (1H, м), 7,16 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,28-7,38 (1H, м), 7,57 (2H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,75-7,84 (1H, м), 8,38 (1H, д, $J = 14,4$ Гц), 8,49 (1H, д, $J = 6,7$ Гц).

В) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-2-фтор-5-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид

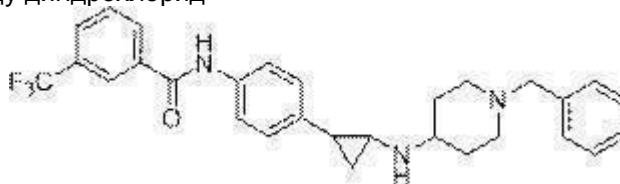
Розчин трет-бутил (циклопропілметил)[транс-2-(4-{[2-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамату (110 мг) в ТГФ (1 мл) охолоджували льодом і додавали 4N розчин хлорводнева кислота/циклопентилметилловий етер (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 393,0.

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,38-0,48 (2H, м), 0,69-0,79 (2H, м), 1,09-1,18 (1H, м), 1,36-1,58 (2H, м), 2,49 (1H, ддд, $J = 10,0, 6,5, 3,7$ Гц), 2,96-3,04 (1H, м), 3,09 (2H, дд, $J = 7,5, 2,1$ Гц), 7,21 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,48 (1H, т, $J = 9,2$ Гц), 7,66 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,86-7,97 (1H, м), 8,04 (1H, дд, $J = 6,2, 2,3$ Гц).

Приклад 74

30 N-(4-{транс-2-[(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



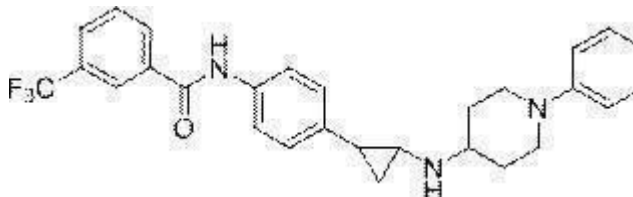
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (65 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і 1-бензилпіперидин-4-ону (55,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 494,2.

1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,42-1,63 (2H, м), 2,02-2,21 (2H, м), 2,39-2,59 (3H, м), 3,03 (1H, шс), 3,14-3,25 (2H, м), 3,56-3,74 (3H, м), 4,37 (2H, шс), 7,23 (2H, д, $J = 8,2$ Гц), 7,50-7,61 (5H, м), 7,66-7,80 (3H, м), 7,92 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 8,16-8,29 (2H, м).

40 Приклад 75

N-(4-{транс-2-[(1-фенілпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



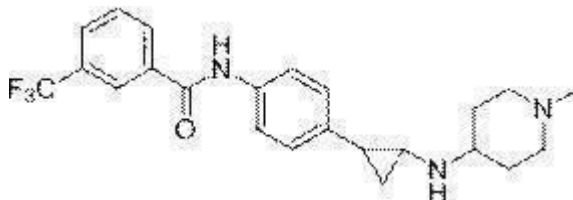
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (45 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і 1-фенілпіперидин-4-ону (51,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 480,1.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD)δ 1,46-1,69 (2H, м), 2,22-2,44 (2H, м), 2,46-2,66 (3H, м), 3,06-3,16 (1H, м), 3,59-3,97 (5H, м), 7,27 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,43-7,51 (1H, м), 7,53-7,61 (2H, м), 7,62-7,68 (2H, м), 7,69-7,79 (3H, м), 7,91 (1H, д, J = 7,8 Гц), 8,16-8,30 (2H, м).

Приклад 76

10 N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



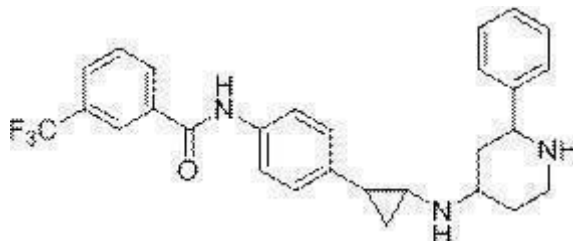
15 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) в метанолі (3 мл)/ТГФ (3 мл) додавали 1-метилпіперидин-4-он (33,0 мг) і гідрокарбонат натрію (37,7 мг). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 г і охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (17,0 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, етилацетат/метанол). Додавали 20 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (40 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 418,0.

25 ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD)δ 1,42-1,65 (2H, м), 2,02-2,22 (2H, м), 2,34-2,63 (3H, м), 2,92 (3H, с), 3,01-3,27 (3H, м), 3,60-3,78 (3H, м), 7,24 (2H, д, J = 8,3 Гц), 7,67-7,79 (3H, м), 7,91 (1H, д, J = 7,5 Гц), 8,17-8,28 (2H, м).

Приклад 77

N-(4-{транс-2-[(2-фенілпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



30 А) трет-бутил 2-феніл-4-{[транс-2-(4-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}феніл)циклопропіл]аміно}піперидин-1-карбоксилат

35 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (60 мг) в метанолі (1,5 мл)/ТГФ (1,5 мл) додавали трет-бутил 4-оксо-2-фенілпіперидин-1-карбоксилат (60,2 мг) і гідрокарбонат натрію (28,3 мг). Суміш перемішували при 60°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (12,7 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при 40 пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол), одержуючи вказану в заголовку сполуку (62 мг).

МС (ІАТ+): $[M-Вос+H]^+$ 480,1.

В) N-(4-{транс-2-[(2-фенілпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид

45 трет-Бутил 2-феніл-4-{[транс-2-(4-{[3-(трифторметил)бензоїл]аміно}феніл)циклопропіл]аміно}піперидин-1-карбоксилат (62 мг) розчиняли в ТГФ (0,5 мл) і суміш охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводнева кислота/циклопентилметиловий етер (5,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній

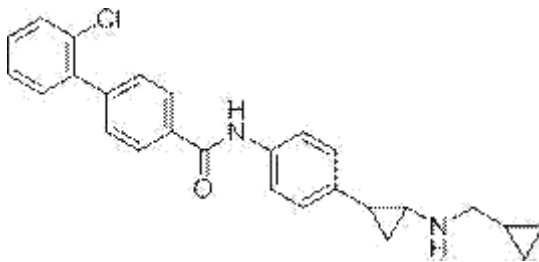
температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 480,1.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 1,43-1,55 (1H, м), 1,56-1,67 (1H, м), 2,05-2,21 (1H, м), 2,31 (1H, д, J = 12,1 Гц), 2,47-2,67 (3H, м), 3,07 (1H, д, J = 3,4 Гц), 3,35-3,40 (1H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 3,83-3,98 (1H, м), 4,49 (1H, д, J = 12,6 Гц), 7,22 (2H, т, J = 9,8 Гц), 7,48-7,59 (5H, м), 7,64-7,78 (3H, м), 7,90 (1H, д, J = 8,1 Гц), 8,15-8,31 (2H, м).

Приклад 78

2'-хлор-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



А) трет-бутил [транс-2-(4-{(2'-хлорбіфеніл-4-іл)карбоніл)аміно}феніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамат

За способом подібним до Прикладу 79, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (115 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (75,0 мг) і 2'-хлорбіфеніл-4-карбонової кислоти (69,2 мг).

МС (ІАТ+): $[M-tBu+2H]^+$ 461,0.

В) 2'-хлор-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид

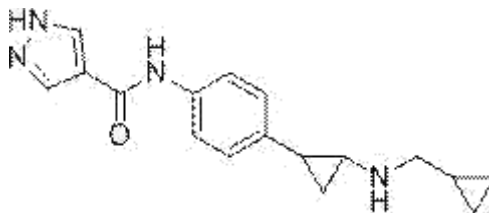
трет-Бутил [транс-2-(4-{(2'-хлорбіфеніл-4-іл)карбоніл)аміно}феніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамат (115 мг) розчиняли в ТГФ (0,5 мл) і суміш охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (65,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 417,0.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 0,38-0,52 (2H, м), 0,69-0,80 (2H, м), 1,14 (1H, tt, J = 7,8, 4,8 Гц), 1,40 (1H, м), 1,48-1,59 (1H, м), 2,50 (1H, ддд, J = 10,2, 6,6, 3,6 Гц), 3,00 (1H, м), 3,06-3,16 (2H, м), 7,21 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,34-7,47 (3H, м), 7,49-7,63 (3H, м), 7,70 (2H, д, J = 8,7 Гц), 8,00 (2H, д, J = 8,5 Гц).

Приклад 79

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(4-{(1H-піразол-4-іл)карбоніл)аміно}феніл)циклопропіл)карбамат

Розчин трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (75 мг) в ДМФА (3 мл) охолоджували льодом і додавали 1H-піразол-4-карбонову кислоту (33,4 мг), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (143 мг), 1-гідроксибензотриазол (49,4 мг) і діізопропілетиламін (80 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і при охолодженні льодом додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг).

МС (ІАТ+): $[M-tBu+2H]^+$ 341,0.

В) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид

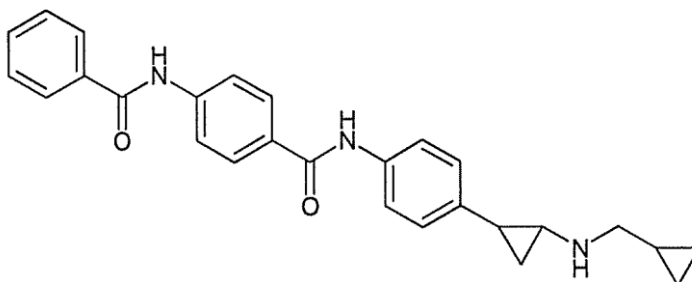
трет-Бутил (циклопропілметил)(транс-2-{4-[(1Н-піразол-4-ілкарбоніл)аміно]феніл}циклопропіл)карбамат (72 мг) розчиняли в ТГФ (0,5 мл), і суміш охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (4,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (45 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 297,0.

¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 0,37-0,47 (2Н, м), 0,68-0,76 (2Н, м), 1,04-1,22 (1Н, м), 1,33-1,43 (1Н, м), 1,45-1,55 (1Н, м), 2,48 (1Н, ддд, J = 10,1, 6,5, 3,6 Гц), 2,93-3,01 (1Н, м), 3,08 (2Н, дд, J = 7,4, 1,6 Гц), 6,87 (1Н, шс), 7,17 (2Н, д, J = 8,3 Гц), 7,67 (2Н, д, J = 8,5 Гц), 7,74 (1Н, шс).

Приклад 80

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-[(фенілкарбоніл)аміно]бензаміду гідрохлорид



А) трет-бутил [транс-2-(4-{4-(бензоїламіно)бензоїл}аміно)-феніл]циклопропіл[(циклопропілметил)карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (90,9 мг), 4-бензамідобензойної кислоти (87 мг) і 1-гідроксибензотриазолу (60,9 мг) в ДМФА (1,5 мл) додавали N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду гідрохлорид (86 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і виливали в 0,5N хлорводневу кислоту. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали послідовно водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали етилацетат/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (98,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,07-0,17 (1Н, м), 0,18-0,29 (1Н, м), 0,34-0,52 (2Н, м), 0,91-1,02 (1Н, м), 1,15-1,28 (2Н, м), 1,37 (9Н, с), 2,01-2,12 (1Н, м), 2,67-2,76 (1Н, м), 3,00 (1Н, дд, J = 14,5, 7,0 Гц), 3,20 (1Н, дд, J = 14,5, 6,9 Гц), 7,12 (2Н, д, J = 8,7 Гц), 7,50-7,63 (3Н, м), 7,67 (2Н, д, J = 8,7 Гц), 7,91-8,01 (6Н, м), 10,09 (1Н, с), 10,51 (1Н, с).

В) 4-(бензоїламіно)-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)бензаміду гідрохлорид

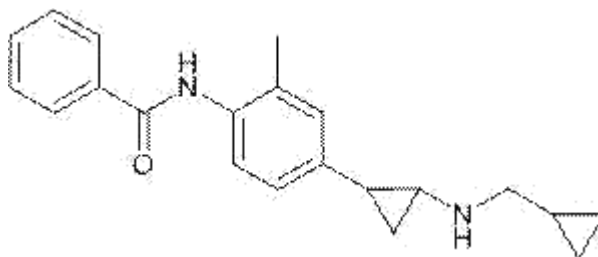
трет-Бутил [транс-2-(4-{4-(бензоїламіно)бензоїл}аміно)феніл]циклопропіл[(циклопропілметил)карбамат (98,0 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (44,6 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 426,4.

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,32-0,41 (2Н, м), 0,54-0,64 (2Н, м), 0,98-1,14 (1Н, м), 1,23-1,33 (1Н, м), 1,43-1,55 (1Н, м), 2,39-2,47 (1Н, м), 2,85-3,05 (3Н, м), 7,16 (2Н, д, J = 8,4 Гц), 7,51-7,66 (3Н, м), 7,73 (2Н, д, J = 8,3 Гц), 7,89-8,05 (6Н, м), 9,13 (2Н, шс), 10,15 (1Н, с), 10,53 (1Н, с).

Приклад 81

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}-2-метилфеніл)бензаміду гідрохлорид



А) N-(4-бром-2-метилфеніл)бензамід

До розчину 4-бром-2-метиланіліну (3,55 г) в піридині (95 мл) додавали бензоїлхлорид (2,66 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і розчинник упарювали при
5 пониженому тиску. До залишку додавали 2N хлорводневу кислоту. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали послідовно 1N хлорводневою кислотою, насиченим водним розчин гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,35 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,24 (3H, с), 7,33 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,41 (1H, дд, J = 8,5, 2,5 Гц), 7,49-7,64 (4H, м), 7,94-8,00 (2H, м), 9,90 (1H, шс).

В) етил транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропанкарбоксилат

До розчину N-(4-бром-2-метилфеніл)бензаміду (4,35 г) і 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (2,54 г) в ТГФ (64,3 мл)/вода (10,7 мл) додавали комплекс дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (II)-дихлорметан (0,367 г) і триетиламін (4,18 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи суміш (4,42 г), що містить N-(2-метил-4-вінілфеніл)бензамід. До розчину суміші (4,42 г) і хлориду міді (I) (0,233 г) в толуолі (36 мл)/ТГФ (5 мл) краплями додавали розчин етилдїазоацетату (9,79 мл) в толуолі (25 мл) при 80°C протягом 1 г або довше. Суміш перемішували при 80°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт. Матковий розчин концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку
20 сполуку (1,29 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,21 (3H, т, J = 6,7 Гц), 1,34-1,53 (2H, м), 1,87-2,01 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,35-2,46 (1H, м), 4,11 (2H, к, J = 6,7 Гц), 7,01 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,09 (1H, с), 7,23 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,47-7,62 (3H, м), 7,97 (2H, д, J = 7,5 Гц), 9,83 (1H, с).

С) транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропанкарбонова кислота

До розчину етил транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропанкарбоксилату (1,29 г) в етанолі (7,98 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (7,98 мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 6,5 г, при охолодженні льодом додавали 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш перемішували при охолодженні льодом протягом 1 г. Осад збирали
35 фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (576,9 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,30-1,47 (2H, м), 1,74-1,85 (1H, м), 2,20 (3H, с), 2,31-2,44 (1H, м), 7,00 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,07 (1H, с), 7,19-7,27 (1H, м), 7,46-7,67 (3H, м), 7,97 (2H, д, J = 7,6 Гц), 9,82 (1H, с), 12,30 (1H, шс).

Д) трет-бутил {транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропіл}карбамат

До транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропанкарбонової кислоти (576,0 мг) додавали толуол (200 мл) і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок суспендували в толуолі (10 мл) і додавали триетиламін (0,326 мл), ТГФ (2 мл) і дифенілфосфорилазид (0,504 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і додавали трет-бутиловий спирт (1,83 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі і виливали в насичений водний розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (125,8 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01-1,14 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,80-1,94 (1H, м), 2,19 (3H, с), 2,54-2,67 (1H, м), 6,92 (1H, дд, J = 8,1, 1,5 Гц), 6,99 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,19 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,22-7,28 (1H, м), 7,46-7,63 (3H, м), 7,97 (2H, д, J = 6,6 Гц), 9,81 (1H, с).

Е) N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)-2-метилфеніл]бензаміду гідрохлорид

трет-Бутил {транс-2-[4-(бензоїламіно)-3-метилфеніл]циклопропіл}карбамат (125,8 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (95,9 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,29 (1H, м), 1,31-1,42 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,24-2,33 (1H, м), 2,77-2,86 (1H, м), 7,01 (1H, дд, J = 8,1, 1,9 Гц), 7,06 (1H, д, J = 1,9 Гц), 7,26 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,45-7,67 (3H, м), 7,97 (2H, д, J = 6,8 Гц), 8,32 (3H, шс), 9,85 (1H, с).

F) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}-2-метилфеніл)бензаміду гідрохлорид

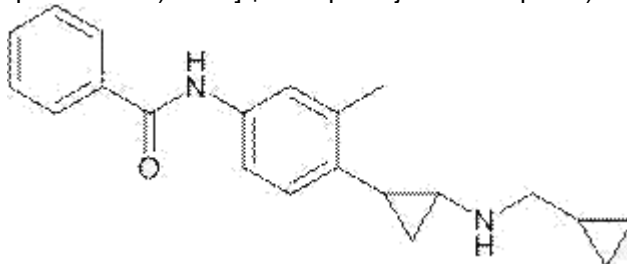
До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)-2-метилфеніл]бензаміду гідрохлориду (90,1 мг) і гідрокарбонату натрію (50,0 мг) в ТГФ (1,49 мл)/метанол (1,49 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (0,029 мл). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 г, охолоджували льодом до 0°C і додавали боргідрид натрію (22,51 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (5 мл) і додавали 4N розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (0,5 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок перекристалізували з метанол/діізопропіл, одержуючи вказану в заголовку сполуку (55,9 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 321,2.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,41 (2H, м), 0,54-0,64 (2H, м), 1,00-1,14 (1H, м), 1,23-1,34 (1H, м), 1,47-1,57 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,42-2,48 (1H, м), 2,86-3,05 (3H, м), 7,02 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,08 (1H, с), 7,26 (1H, д, J = 8,1 Гц), 7,44-7,64 (3H, м), 7,97 (2H, д, J = 7,4 Гц), 9,24 (2H, шс), 9,85 (1H, с).

Приклад 82

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}-3-метилфеніл)бензаміду гідрохлорид



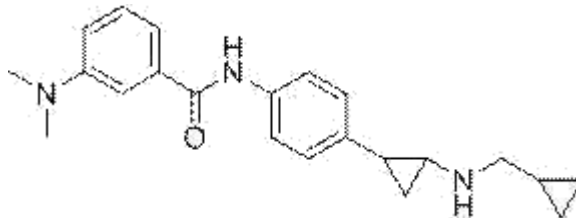
За способом подібним до Прикладу 81, вказану в заголовку сполуку (50,1 мг) одержували з 4-бром-3-метиланіліну (3,55 г).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 321,4.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,34-0,43 (2H, м), 0,54-0,67 (2H, м), 0,98-1,27 (2H, м), 1,37-1,51 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,41-2,46 (1H, м), 2,89-3,06 (3H, м), 6,99 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,46-7,66 (5H, м), 7,94 (2H, д, J = 7,4 Гц), 9,04 (2H, шс), 10,16 (1H, с).

Приклад 83

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(диметиламіно)бензаміду біс(трифторацетат)



До трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (30 мг) додавали розчин 3-(диметиламіно)бензойної кислоти (33 мг) в ДМФА (1 мл), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (76 мг) і N,N-діізопропілетиламін (26 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду (1 мл) і етилацетат (3 мл) і суміш перемішували. Органічний шар пропускали крізь фазорозділювальний фільтр і розчинник видаляли з відокремленої рідини в пристрої через який пропускали повітря. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (200 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Розчинник упарювали в пристрої через який

пропускали повітря. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, рухома фаза: 0,1% трифтороцтова кислота-ацетонітрил/0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 350,1.

- 5 Сполуки, одержані за способом описаним в згаданому вище Прикладі 83 або способом аналогічним йому, показані в наступних Таблицях. В Таблицях, МС означає виміряні значення.

[Таблиця 1-6]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
84	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-4-(диметиламіно)бензамід		2CF ₃ COOH	350,1
85	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбоксамід		CF ₃ COOH	361,1
86	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-4-(3-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл)бензамід		CF ₃ COOH	403,1
87	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-4-(метилсульфоніл)-бензамід		CF ₃ COOH	385,0
88	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-4-сульфамойлбензамід		CF ₃ COOH	386,0
89	4-циклогексил-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}-феніл)бензамід		CF ₃ COOH	389,1
90	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)амін о]циклопропіл}феніл)-1,3-бензотіазол-6-карбоксамід		CF ₃ COOH	364,0

[Таблиця 1-6]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
91	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(метилсульфоніл)-бензамід		CF ₃ COOH	385,0

[Таблиця 1-7]

Пр.№	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
92	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1H-імідазол-1-іл)бензамід		2CF ₃ COOH	373,0
93	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-5-феніл-1,2-оксазол-3-карбоксамід		CF ₃ COOH	374,0
94	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1H-піразол-1-іл)бензамід		2CF ₃ COOH	373,0
95	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1,3-оксазол-5-іл)бензамід		CF ₃ COOH	374,0
96	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-4-(піридин-4-іл)бензамід		2CF ₃ COOH	384,1
97	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-2-(3-тієніл)-1H-бензімідазол-6-карбоксамід		CF ₃ COOH	429,1

[Таблиця 1-7]

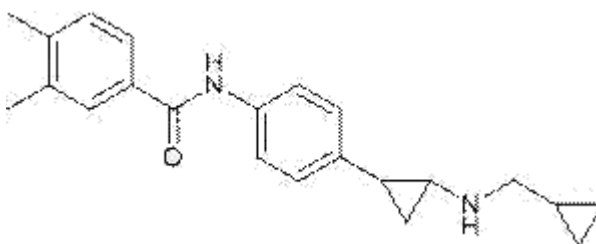
Пр.№	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
98	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-2-(2-фурил)-1H-бензімідазол-6-карбоксамід		CF ₃ COOH	413,1
99	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-1H-індазол-5-карбоксамід		2CF ₃ COOH	347,0

[Таблиця 1-8]

Пр.№	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
100	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід		CF ₃ COOH	375,0
101	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-3-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)бензамід		CF ₃ COOH	404,1
102	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1H-тетразол-5-іл)бензамід		CF ₃ COOH	375,0
103	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	374,0
104	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)-аміно]циклопропіл}феніл)-2-феніл-1,3-оксазол-5-карбоксамід		CF ₃ COOH	374,0

Приклад 105

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3,4-диметилбензаміду гідрохлорид



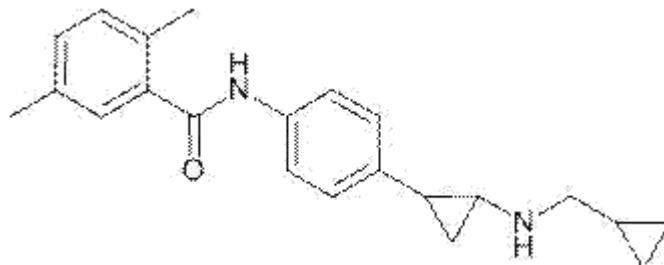
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (54,7 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (94,0 мг) і 3,4-диметилбензойної кислоти (56,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 335,3.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,25-0,44 (2H, м), 0,53-0,62 (2H, м), 0,98-1,13 (1H, м), 1,19-1,32 (1H, м), 1,41-1,52 (1H, м), 2,30 (6H, шс), 2,36-2,47 (1H, м), 2,83-2,99 (3H, м), 7,15 (2H, д, $J = 7,9$ Гц), 7,28 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 7,63-7,78 (4H, м), 9,00 (2H, шс), 10,10 (1H, с).

Приклад 106

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-2,5-диметилбензаміду гідрохлорид



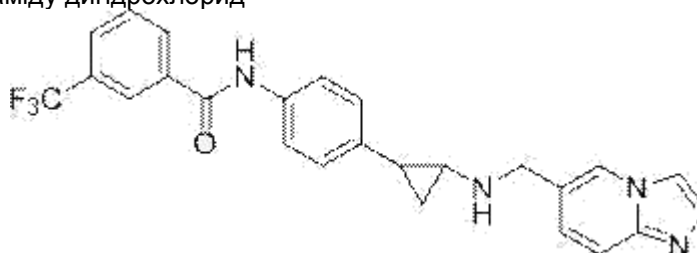
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (50,9 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (94,6 мг) і 2,5-диметилбензойної кислоти (56,4 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 335,3.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,33-0,41 (2H, м), 0,53-0,64 (2H, м), 1,00-1,12 (1H, м), 1,19-1,31 (1H, м), 1,42-1,55 (1H, м), 2,31 (6H, с), 2,39-2,47 (1H, м), 2,83-3,05 (3H, м), 7,09-7,27 (5H, м), 7,66 (2H, д, $J = 7,9$ Гц), 9,17 (2H, шс), 10,23 (1H, с).

Приклад 107

N-(4-{транс-2-[(імідазо[1,2-а]піридин-6-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



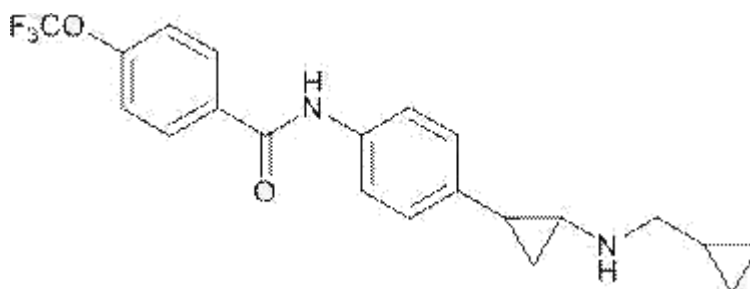
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (33 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і імідазо[1,2-а]піридин-6-карбальдегіду (42,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 451,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,34-1,44 (1H, м), 1,56-1,69 (1H, м), 2,40-2,51 (1H, м), 3,03-3,11 (1H, м), 4,54-4,70 (2H, м), 7,02 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,58 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,70 (1H, т, $J = 7,7$ Гц), 7,83-7,89 (1H, м), 7,96-8,07 (2H, м), 8,13-8,25 (4H, м), 9,01-9,05 (1H, м).

Приклад 108

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(трифторметокси)бензаміду гідрохлорид



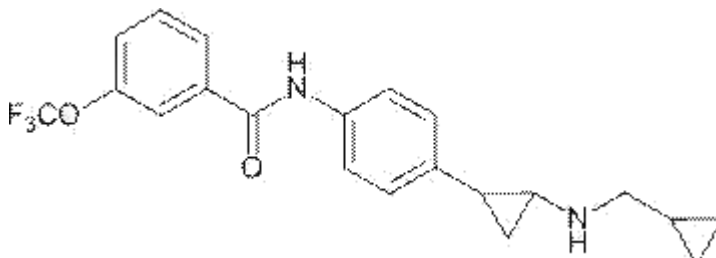
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (55,7 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (87,2 мг) і 4-(трифторметокси)бензойної кислоти (71,3 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 391,3.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,30-0,41 (2H, м), 0,51-0,65 (2H, м), 0,93-1,13 (1H, м), 1,19-1,36 (1H, м), 1,38-1,55 (1H, м), 2,33-2,46 (1H, м), 2,82-3,04 (3H, м), 7,17 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,53 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 7,70 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 8,07 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 8,90 (2H, шс), 10,33 (1H, с).

Приклад 109

10 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметокси)бензаміду гідрохлорид



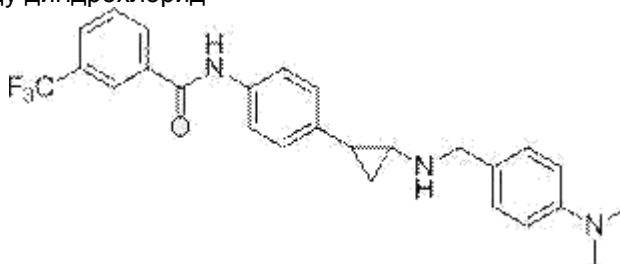
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (82,8 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (88,4 мг) і 3-(трифторметокси)бензойної кислоти (72,3 мг).

15 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 391,3.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,30-0,40 (2H, м), 0,52-0,63 (2H, м), 0,95-1,11 (1H, м), 1,21-1,32 (1H, м), 1,37-1,55 (1H, м), 2,31-2,46 (1H, м), 2,79-3,08 (3H, м), 7,18 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,56-7,76 (4H, м), 7,90 (1H, с), 8,01 (1H, д, $J = 7,8$ Гц), 8,96 (2H, шс), 10,37 (1H, с).

20 Приклад 110

N-[4-(транс-2-{[4-(диметиламіно)бензил]аміно}циклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



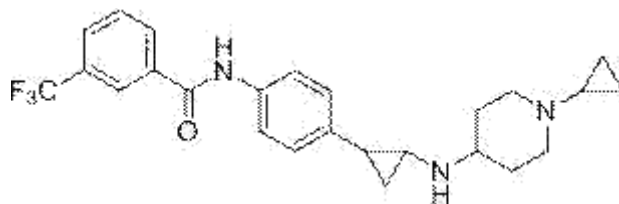
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (30 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і 4-(диметиламіно)бензальдегіду (43,5 мг).

25 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 454,0.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,35-1,45 (1H, м), 1,47-1,58 (1H, м), 2,36-2,47 (1H, м), 2,91-3,03 (1H, м), 3,07-3,24 (6H, м), 4,40 (2H, д, $J = 2,8$ Гц), 7,09-7,16 (2H, м), 7,33 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,57 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,67 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,71-7,77 (1H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,18-8,26 (2H, м).

30 Приклад 111

N-(4-{транс-2-[(1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



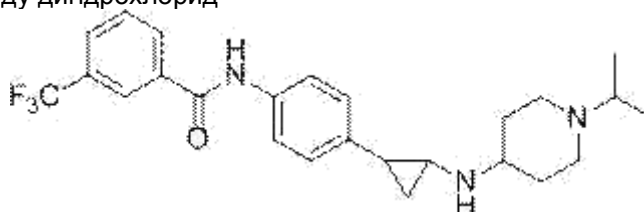
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (50 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (60 мг) і 1-циклопропілпіперидин-4-ону (30,4 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 444,3.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 0,89-1,00 (2H, м), 1,02-1,10 (2H, м), 1,46 (1H, к, $J = 6,8$ Гц), 1,52-1,62 (1H, м), 2,01-2,16 (2H, м), 2,35-2,47 (2H, м), 2,52 (1H, ддд, $J = 10,0, 6,5, 3,5$ Гц), 2,68-2,82 (1H, м), 3,02 (1H, дт, $J = 7,6, 3,8$ Гц), 3,17-3,29 (2H, м), 3,62-3,81 (3H, м), 7,24 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,67-7,78 (3H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,16-8,27 (2H, м).

10 Приклад 112

N-[4-(транс-2-{1-(1-метилетил)піперидин-4-іл}аміно)циклопропіл]феніл]-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



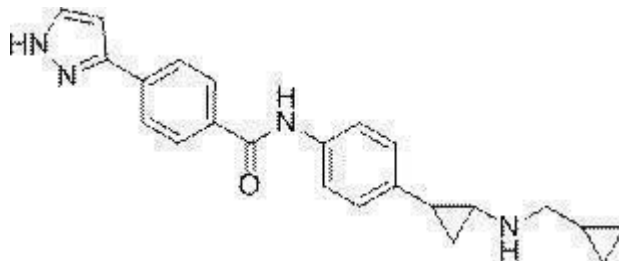
15 За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (51 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (60 мг) і 1-ізопропілпіперидин-4-ону (30,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 446,1.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,36-1,52 (7H, м), 1,56-1,68 (1H, м), 2,09-2,29 (2H, м), 2,43-2,54 (2H, м), 2,55-2,64 (1H, м), 3,01-3,09 (1H, м), 3,14-3,28 (2H, м), 3,50-3,81 (4H, м), 7,24 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,63-7,79 (3H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,16-8,28 (2H, м).

20 Приклад 113

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1H-піразол-3-іл)бензаміду гідрохлорид



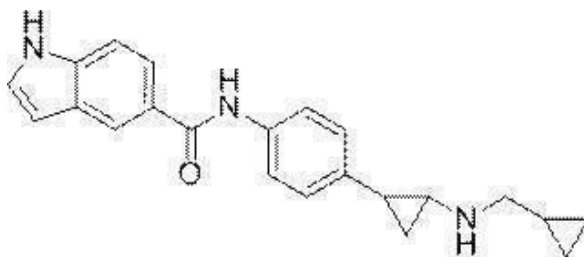
25 За способом подібним до Прикладу 79, вказану в заголовку сполуку (78 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (100 мг) і 4-(1H-піразол-3-іл)бензойної кислоти (93 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 373,0.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 0,42 (2H, к, $J = 4,8$ Гц), 0,68-0,77 (2H, м), 1,05-1,19 (1H, м), 1,39 (1H, к, $J = 6,8$ Гц), 1,45-1,55 (1H, м), 2,48 (1H, ддд, $J = 10,3, 6,6, 3,7$ Гц), 2,99 (1H, дт, $J = 7,8, 4,1$ Гц), 3,05-3,13 (2H, м), 6,91-6,96 (1H, м), 7,19 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,67 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,90-7,98 (3H, м), 8,02 (2H, д, $J = 7,5$ Гц).

30 Приклад 114

35 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-індол-5-карбоксаміду трифторацетат



- До трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (30 мг) додавали розчин індол-5-карбонової кислоти (32 мг) в ДМФА (1 мл), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (28,8 мг) і 1-гідроксибензотриазолу (20 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали воду (1 мл) і етилацетат (3 мл) і суміш перемішували. Органічний шар пропускали крізь фазорозділювальний фільтр і розчинник видаляли з відокремленої рідини в пристрої через який пропускали повітря. До залишку додавали трифтороцтову кислоту (200 мкл) і суміш перемішували протягом 1 г. Розчинник упарювали в пристрої через який пропускали повітря. Залишок очищали ВЕРХ (колонка: YMC Triart C18, рухома фаза: 0,1% трифтороцтова кислота-ацетонітрил/0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 345,9.

- Сполуки, одержані за способом описаним в згаданому вище Прикладі 114 або способом аналогічним йому, показані в наступних Таблицях. В Таблицях, МС означає виміряні значення.

[Таблиця 1-9]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
115	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}-феніл)-1H-індол-6-карбоксамід		CF ₃ COOH	345,9
116	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4'-пропілбіфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	425,1
117	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(1H-pyrrol-1-іл)бензамід		2CF ₃ COOH	372,0
118	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4'-метилбіфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	397,1

[Таблиця 1-9]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
119	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)-4-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)бензамід		CF ₃ COOH	390,9
120	4'-трет-бутил-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}-феніл)біфеніл-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	439,1
121	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)-5-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	387,0
122	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)-5-метил-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксамід		CF ₃ COOH	388,0

[Таблиця 1-10]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
123	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-5-феніл-2-furamide		CF ₃ COOH	372,9
124	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоксамід		2CF ₃ COOH	373,0
125	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-феніл-1,3-тіазол-2-карбоксамід		CF ₃ COOH	389,9

[Таблиця 1-10]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
126	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-5-феніл-1H-піразол-3-карбоксамід		$2\text{CF}_3\text{COO}^- \text{H}^+$	373,0
127	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-індол-3-карбоксамід		CF_3COOH	345,9
128	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-індазол-3-карбоксамід		CF_3COOH	346,9
129	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-бензофуран-2-карбоксамід		CF_3COOH	346,9
130	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бензамід		$3\text{CF}_3\text{COO}^- \text{H}^+$	405,1

[Таблиця 1-11]

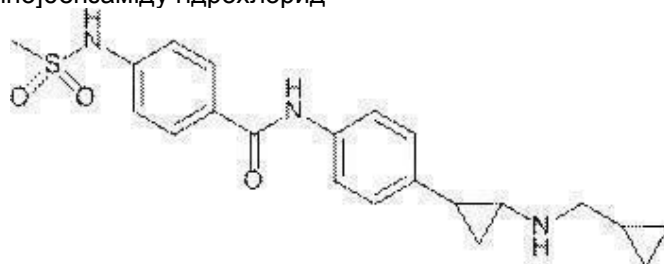
Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
131	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензамід		$3\text{CF}_3\text{COOH}$	405,1
132	N-(4-{транс-2-[(циклопропіл-метил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(піридин-3-іл)бензамід		$2\text{CF}_3\text{COOH}$	384,0

[Таблиця 1-11]

Пр. №	ІЮПАК назва	структура	сіль	МС
133	N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)-3-феніл-1,2-оксазол-5-карбоксамід		CF ₃ COOH	373,9
134	2-ацетил-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]-циклопропіл}феніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-8-карбоксамід		CF ₃ COOH	418,1

Приклад 135

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-[(метилсульфоніл)аміно]бензаміду гідрохлорид



5

За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (81,1 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (96,9 мг) і 4-(метансульфонамідо)бензойної кислоти (83 мг).

МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 400,3.

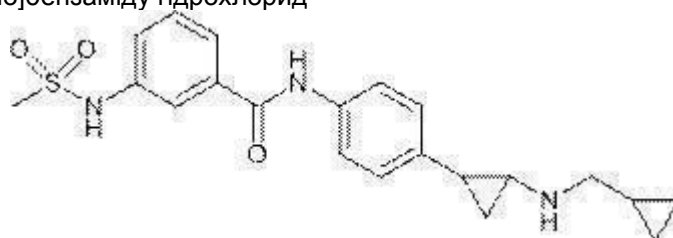
10

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,32-0,40 (2H, м), 0,53-0,62 (2H, м), 0,97-1,12 (1H, м), 1,21-1,33 (1H, м), 1,41-1,53 (1H, м), 2,36-2,46 (1H, м), 2,82-3,01 (3H, м), 3,09 (3H, с), 7,15 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,30 (2H, д, J = 8,9 Гц), 7,69 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,93 (2H, д, J = 8,9 Гц), 9,08 (2H, шс), 10,14 (2H, с).

Приклад 136

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-[(метилсульфоніл)аміно]бензаміду гідрохлорид

15



За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (75,4 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (95,3 мг) і 3-(метансульфонамідо)бензойної кислоти (81 мг).

20

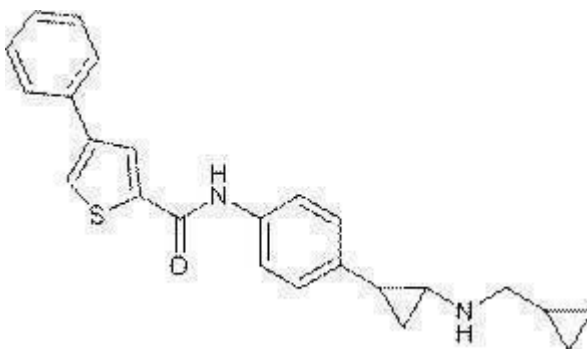
МС (ІАТ⁺): [M+H]⁺ 400,3.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,26-0,42 (2H, м), 0,51-0,65 (2H, м), 0,93-1,14 (1H, м), 1,18-1,33 (1H, м), 1,37-1,54 (1H, м), 2,32-2,47 (1H, м), 2,83-2,99 (3H, м), 3,04 (3H, с), 7,16 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,37-7,55 (2H, м), 7,63-7,76 (4H, м), 9,03 (2H, шс), 9,98 (1H, шс), 10,27 (1H, с).

Приклад 137

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-фенілтіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

25



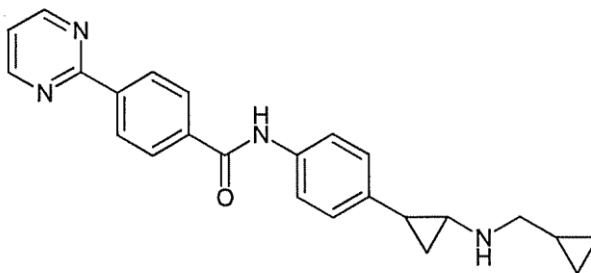
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (46,8 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (83,1 мг) і 4-фенілтіофен-2-карбонової кислоти (67,3 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 389,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,27-0,44 (2H, м), 0,53-0,64 (2H, м), 0,95-1,15 (1H, м), 1,21-1,34 (1H, м), 1,40-1,54 (1H, м), 2,35-2,46 (1H, м), 2,84-3,01 (3H, м), 7,19 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,35 (1H, т, $J = 7,4$ Гц), 7,48 (2H, дд, $J = 7,4, 7,3$ Гц), 7,69 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,75 (2H, д, $J = 7,3$ Гц), 8,18 (1H, д, $J = 1,4$ Гц), 8,52 (1H, шс), 9,01 (1H, шс), 10,32 (1H, шс).

10 Приклад 138

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-4-(піримідин-2-іл)бензаміду гідрохлорид



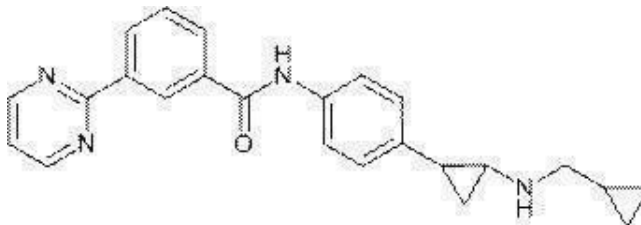
15 За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (34,3 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (87,7 мг) і 4-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти (69,7 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 385,1.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,30-0,42 (2H, м), 0,53-0,66 (2H, м), 0,98-1,12 (1H, м), 1,24-1,35 (1H, м), 1,43-1,55 (1H, м), 2,39-2,46 (1H, м), 2,86-3,07 (3H, м), 7,19 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,53 (1H, т, $J = 4,9$ Гц), 7,75 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 8,11 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,53 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,97 (2H, д, $J = 4,9$ Гц), 9,06 (2H, шс), 10,37 (1H, с).

Приклад 139

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(піримідин-2-іл)бензаміду гідрохлорид



25

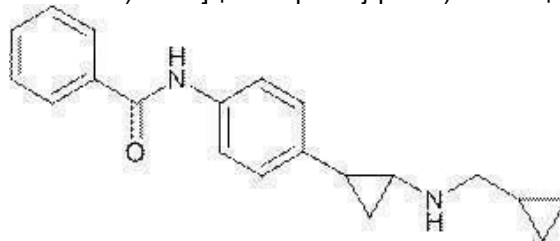
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (38,9 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (93,0 мг) і 3-(піримідин-2-іл)бензойної кислоти (73,9 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 385,1.

30 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,32-0,42 (2H, м), 0,53-0,65 (2H, м), 0,98-1,11 (1H, м), 1,23-1,35 (1H, м), 1,41-1,55 (1H, м), 2,40-2,47 (1H, м), 2,87-3,08 (3H, м), 7,19 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,52 (1H, т, $J = 4,9$ Гц), 7,70 (1H, дд, $J = 7,8, 7,6$ Гц), 7,75 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,10 (1H, ддд, $J = 7,6, 1,7, 1,5$ Гц), 8,59 (1H, ддд, $J = 7,8, 1,6, 1,5$ Гц), 8,95 (1H, дд, $J = 1,7, 1,6$ Гц), 8,97 (2H, д, $J = 4,9$ Гц), 9,05 (2H, шс), 10,45 (1H, с).

35 Приклад 140

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)бензаміду гідрохлорид



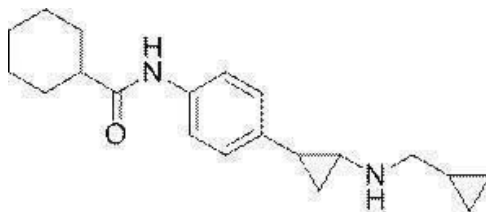
За способом подібним до Прикладу 68, Стадії Е і F, вказану в заголовку сполуку (79,3 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (91,8 мг) і бензоїлхлориду (42,3 мкл).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 307,3.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,22-0,38 (2H, м), 0,46-0,63 (2H, м), 0,90-1,11 (1H, м), 1,13-1,30 (1H, м), 1,31-1,49 (1H, м), 2,28-2,46 (1H, м), 2,78-2,97 (3H, м), 7,15 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,47-7,63 (3H, м), 7,64-7,75 (2H, м), 7,90-7,98 (2H, м), 10,22 (1H, шс).

Приклад 141

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)циклогексанкарбоксаміду гідрохлорид



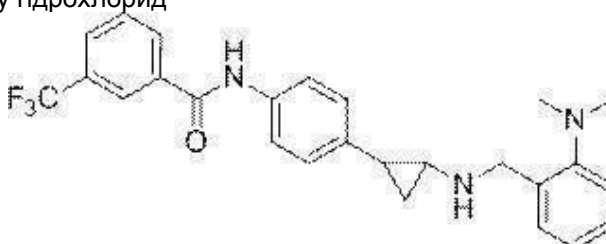
За способом подібним до Прикладу 73, вказану в заголовку сполуку (145 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (170 мг) і циклогексанкарбонілхлориду (99,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 313,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,41 (2H, к, $J = 5,0$ Гц), 0,65-0,76 (2H, м), 1,03-1,17 (1H, м), 1,33-1,60 (7H, м), 1,67-1,76 (1H, м), 1,78-1,90 (4H, м), 2,27-2,50 (2H, м), 2,94 (1H, дт, $J = 7,8, 4,0$ Гц), 3,06 (2H, дд, $J = 7,5, 2,1$ Гц), 7,11 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,50 (2H, д, $J = 8,7$ Гц).

Приклад 142

N-{4-[транс-2-{[2-(диметиламіно)бензил]аміно}циклопропіл]феніл}-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



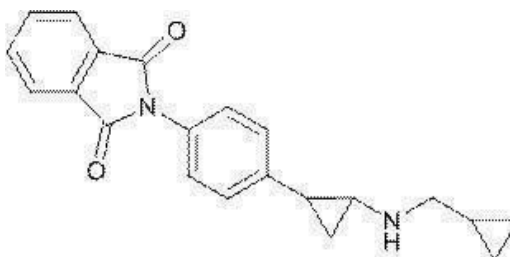
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (40 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (100 мг) і 2-(диметиламіно)бензальдегіду (41,8 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 454,0.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,22-1,34 (1H, м), 1,56-1,71 (1H, м), 2,54-2,64 (1H, м), 2,82 (6H, с), 2,98-3,11 (1H, м), 4,52 (2H, шс), 7,13 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,24-7,38 (1H, м), 7,42-7,57 (2H, м), 7,67-7,82 (4H, м), 7,97 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 8,22-8,33 (2H, м), 9,84 (2H, шс), 10,52 (1H, с).

Приклад 143

2-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)феніл]циклопропіл}карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (177,9 мг) і триетиламіну (98 мкл) в ТГФ (2,94 мл) додавали фталевий ангідрид (105 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в оцтовому ангідриді (3 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 5 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (252,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,07-0,18 (1H, м), 0,19-0,31 (1H, м), 0,33-0,56 (2H, м), 0,90-1,07 (1H, м), 1,25-1,34 (2H, м), 1,38 (9H, с), 2,10-2,24 (1H, м), 2,75-2,85 (1H, м), 3,01 (1H, дд, J = 14,4, 6,7 Гц), 3,22 (1H, дд, J = 14,4, 6,7 Гц), 7,22-7,39 (4H, м), 7,85-7,99 (4H, м).

В) 2-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діону гідрохлорид

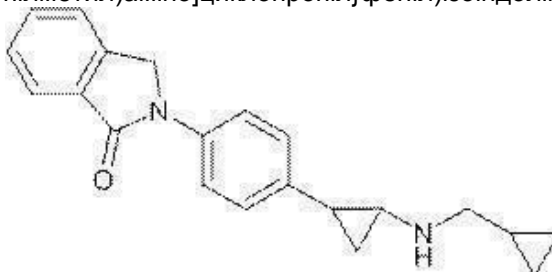
трет-Бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)феніл]циклопропіл}карбамат (252,7 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислота/циклопентилметиловий етер (3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (176,2 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 333,2.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,34-0,43 (2H, м), 0,55-0,64 (2H, м), 1,02-1,16 (1H, м), 1,31-1,43 (1H, м), 1,53-1,66 (1H, м), 2,54-2,63 (1H, м), 2,90-3,07 (3H, м), 7,21-7,50 (4H, м), 7,84-8,03 (4H, м), 9,37 (2H, шс).

Приклад 144

2-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)ізоіндолін-1-ону гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-(1-оксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл)феніл]циклопропіл}карбамат

До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)карбамату (126,8 мг) і триетиламіну (70,1 мкл) в ТГФ (2,1 мл) додавали 2-(хлорметил)бензоїлхлорид (95 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолотом і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи суміш (260,5 мг), що містить вказану в заголовку сполуку і трет-бутил [транс-2-(4-{2-(хлорметил)бензоїл}аміно)феніл]циклопропіл](циклопропілметил)карбамат. До розчину цієї суміші і йодиду тетрабутиламонію (15,51 мг) в ДМФА (4,2 мл) додавали гідрід натрію (20,16 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали насиченим розсолотом і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (123,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,07-0,17 (1H, м), 0,18-0,28 (1H, м), 0,33-0,53 (2H, м), 0,90-1,08 (1H, м), 1,14-1,27 (2H, м), 1,37 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, J = 9,4, 6,5, 3,2 Гц), 2,65-2,78 (1H, м), 3,00

(1H, дд, J = 14,4, 6,8 Гц), 3,20 (1H, дд, J = 14,4, 6,8 Гц), 5,49 (2H, с), 7,09 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,17 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,50-7,73 (4H, м).

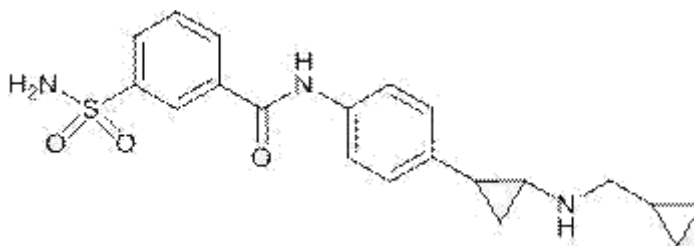
В) 2-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)ізоіндолін-1-ону гідрохлорид трет-Бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-(1-оксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)феніл]циклопропіл}карбамат (123,7 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (76,4 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 319,3.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,32-0,42 (2H, м), 0,52-0,64 (2H, м), 0,99-1,17 (1H, м), 1,22-1,36 (1H, м), 1,45-1,63 (1H, м), 2,53-2,59 (1H, м), 2,82-3,06 (3H, м), 5,65 (2H, шс), 7,08-7,44 (4H, м), 7,46-7,84 (3H, м), 7,98-8,41 (1H, м), 9,33 (2H, шс).

Приклад 145

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-сульфамойлбензаміду гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-[(3-сульфамойлбензоїл)аміно]феніл]циклопропіл}карбамат

За способом подібним до Прикладу 80, Стадія А, вказану в заголовку сполуку (125,0 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)карбамату (76,0 мг) і 3-сульфамойлбензойної кислоти (60,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,07-0,16 (1H, м), 0,18-0,28 (1H, м), 0,33-0,51 (2H, м), 1,02 (1H, шс), 1,20-1,28 (2H, м), 1,37 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, J = 9,6, 6,5, 3,1 Гц), 2,69-2,76 (1H, м), 3,00 (1H, дд, J = 14,4, 6,7 Гц), 3,20 (1H, дд, J = 14,4, 6,7 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,47-7,51 (2H, м), 7,67 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,73 (1H, дд, J = 7,7, 7,6 Гц), 7,98-8,08 (1H, м), 8,10-8,22 (1H, м), 8,38 (1H, т, J = 1,6 Гц), 10,43 (1H, с).

В) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-сульфамойлбензаміду гідрохлорид

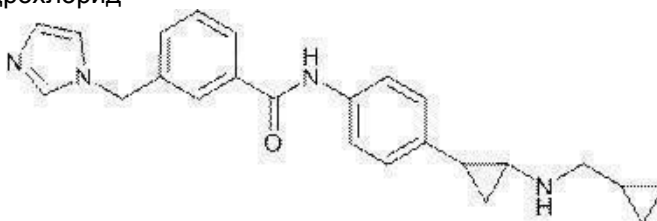
трет-Бутил (циклопропілметил){транс-2-[4-[(3-сульфамойлбензоїл)аміно]феніл]циклопропіл}карбамат (125,0 мг) розчиняли в розчині 4N хлорводневої кислоти/етилацетату (1,25 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (69,5 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 386,3.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,28-0,40 (2H, м), 0,54-0,62 (2H, м), 0,95-1,11 (1H, м), 1,17-1,34 (1H, м), 1,35-1,52 (1H, м), 2,34-2,45 (1H, м), 2,86-3,02 (3H, м), 7,18 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,49 (2H, с), 7,67-7,79 (3H, м), 8,00-8,04 (1H, м), 8,14-8,19 (1H, м), 8,37 (1H, т, J = 1,7 Гц), 8,90 (2H, с), 10,48 (1H, с).

Приклад 146

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(1H-імідазол-1-ілметил)бензаміду гідрохлорид



За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (21,0 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл]-(циклопропілметил)-карбамату (76,6 мг) і 3-(1H-імідазол-1-ілметил)бензойної кислоти (61,5 мг).

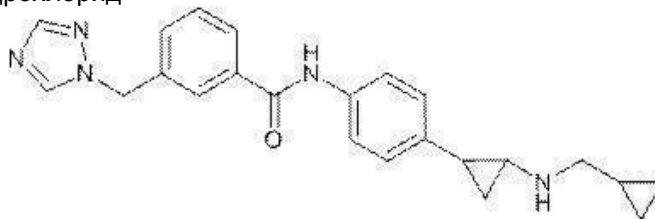
МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 387,4.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,29-0,45 (2H, м), 0,53-0,62 (2H, м), 1,05-1,12 (1H, м), 1,21-1,31 (1H, м), 1,47-1,60 (1H, м), 2,42-2,47 (1H, м), 2,85-3,00 (3H, м), 5,52 (2H, с), 7,17 (2H, д, J = 8,3 Гц),

7,52-7,65 (2H, м), 7,67-7,76 (3H, м), 7,81-7,88 (1H, м), 7,94-8,08 (2H, м), 9,22-9,45 (3H, м), 10,37 (1H, с).

Приклад 147

5 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)бензаміду гідрохлорид



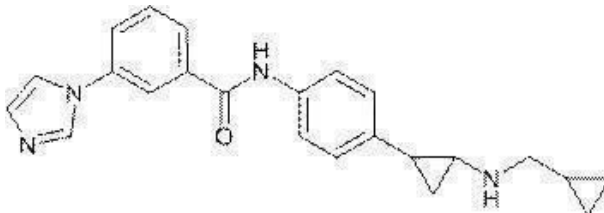
За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (15,3 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (76,6 мг) і 3-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)бензойної кислоти (61,8 мг).

10 МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 388,3.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,40 (2H, м), 0,55-0,62 (2H, м), 1,00-1,12 (1H, м), 1,23-1,33 (1H, м), 1,42-1,54 (1H, м), 2,40-2,46 (1H, м), 2,87-3,03 (3H, м), 5,51 (2H, с), 7,17 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,45-7,58 (2H, м), 7,69 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,82-7,94 (2H, м), 8,01 (1H, с), 8,72 (1H, с), 9,08 (2H, шс), 10,27 (1H, с).

15 Приклад 148

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(1H-імідазол-1-іл)бензаміду гідрохлорид



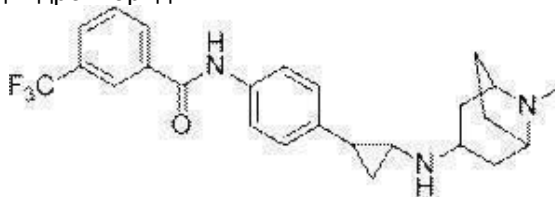
20 За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (48,2 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (77,3 мг) і 3-(1H-імідазол-1-іл)бензойної кислоти (48,1 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 373,3.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,38 (2H, м), 0,53-0,62 (2H, м), 1,08-1,15 (1H, м), 1,22-1,32 (1H, м), 1,50-1,60 (1H, м), 2,52-2,58 (1H, м), 2,88-3,01 (3H, м), 7,19 (2H, д, J = 8,6 Гц), 7,76-7,85 (3H, м), 7,90 (1H, с), 8,03 (1H, дд, J = 8,1, 1,6 Гц), 8,12 (1H, д, J = 8,1 Гц), 8,48 (2H, д, J = 19,1 Гц), 9,42 (2H, шс), 9,81 (1H, шс), 10,68 (1H, с).

Приклад 149

N-(4-{транс-2-[(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



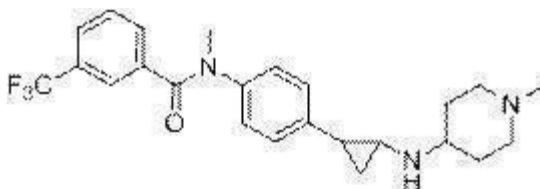
30 За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (50 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (100 мг) і 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (50,7 мг).

МС (ІАТ+): [M+H]⁺ 444,1.

35 ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD)δ 1,44-1,61 (3H, м), 1,66-1,78 (3H, м), 2,21-2,26 (1H, м), 2,37-2,56 (3H, м), 2,68-2,76 (1H, м), 2,80-2,86 (3H, м), 3,15-3,25 (1H, м), 3,80-4,30 (3H, м), 7,25 (2H, д, J = 7,9 Гц), 7,65-7,78 (3H, м), 7,90 (1H, д, J = 7,8 Гц), 8,18-8,28 (2H, м).

Приклад 150

40 N-метил-N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



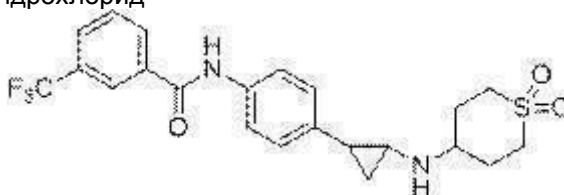
За способом подібним до Прикладу 64, вказану в заголовку сполуку (3 мг) одержували з N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (160 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 432,1.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,18-1,43 (2H, м), 1,48-1,62 (1H, м), 1,91-2,11 (2H, м), 2,31-2,58 (3H, м), 2,84-3,21 (5H, м), 3,46 (3H, с), 3,56-3,73 (3H, м), 7,05-7,19 (4H, м), 7,37-7,48 (1H, м), 7,51-7,63 (3H, м).

Приклад 151

10 N-(4-{транс-2-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



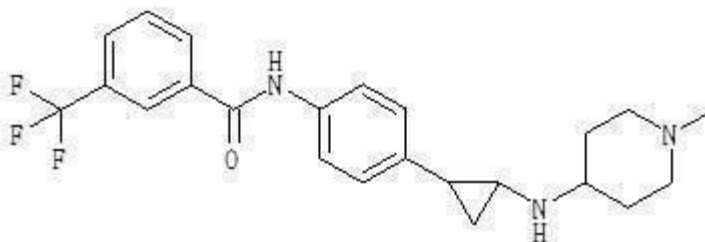
15 До розчину N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (75 мг), тетрагідро-4H-тіопіран-4-ону 1,1-діоксиду (37,4 мг) і оцтової кислоти (0,2 мл) в метанолі (2 мл) додавали комплекс 2-піколін-боран (38,2 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і при охолодженні льодом додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, етилацетат/метанол) і додавали 10% розчин хлорводневої кислоти в метанолі. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (32,0 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 453,1.

25 ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,39-1,61 (2H, м), 2,25 (2H, д, $J = 12,8$ Гц), 2,43-2,63 (3H, м), 3,03 (1H, дт, $J = 7,7, 4,1$ Гц), 3,14-3,25 (2H, м), 3,32-3,42 (2H, м), 3,61-3,76 (1H, м), 7,22 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,65-7,78 (3H, м), 7,89 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 8,15-8,26 (2H, м).

Приклад 152

N-(4-{(1R,2S) або (1S,2R)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



30

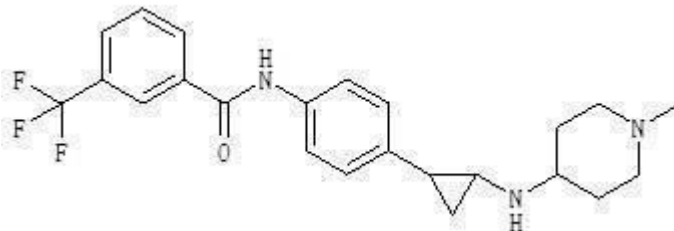
35 N-(4-{транс-2-[(1-Метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид (113 мг) фракціонували ВЕРХ (CHIRALCEL (зареєстрована торгівельна марка) OD (CA002), 50 ммВД x 500 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін = 900/100/0,5), фракцію, що містить цільовий продукт і має менший час утримання, концентрували при пониженому тиску і залишок охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводневої кислота/циклопентилметиловий етер (3,0 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (43 мг).

40 Оптична чистота: 99,9% ee, час утримання: 9,284 хв (CHIRACEL (зареєстрована торгівельна марка) OD3 (NL022), 4,6 ммВД x 250 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін = 900/100/0,1)

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,41-1,52 (1H, м), 1,54-1,64 (1H, м), 2,00-2,19 (2H, м), 2,38-2,63 (3H, м), 2,91 (3H, с), 2,99-3,06 (1H, м), 3,10-3,27 (2H, м), 3,59-3,75 (3H, м), 7,23 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,64-7,77 (3H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,17-8,27 (2H, м).

Приклад 153

5 N-(4-{(1S,2R) або (1R,2S)-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



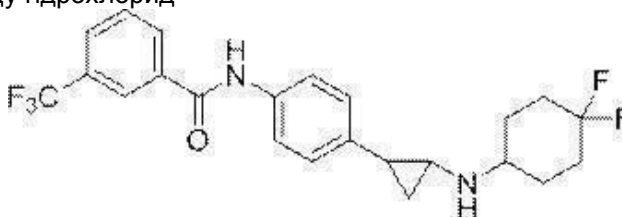
10 N-(4-{транс-2-[(1-Метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид (113 мг) фракціонували ВЕРХ (CHIRALCEL (зареєстрована торгівельна марка) OD (CA002), 50 ммВД x 500 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін = 900/100/0,5), фракцію, що містить цільовий продукт і має більший час утримання, концентрували при пониженому тиску і залишок охолоджували льодом до 0°C . Додавали 4N розчин хлорводневої кислота/циклопентилметиловий етер (3,0 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (46 мг).

15 Оптична чистота: 99,1% ee, час утримання: 12,724 хв (CHIRACEL (зареєстрована торгівельна марка) OD3 (NL022), 4,6 ммВД x 250 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін = 900/100/0,1)

20 ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,43-1,52 (1H, м), 1,54-1,64 (1H, м), 1,98-2,19 (2H, м), 2,37-2,61 (3H, м), 2,91 (3H, с), 3,00-3,25 (3H, м), 3,59-3,76 (3H, м), 7,23 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,67-7,77 (3H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,3$ Гц), 8,16-8,27 (2H, м).

Приклад 154

N-(4-{транс-2-[(4,4-дифторциклогексил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



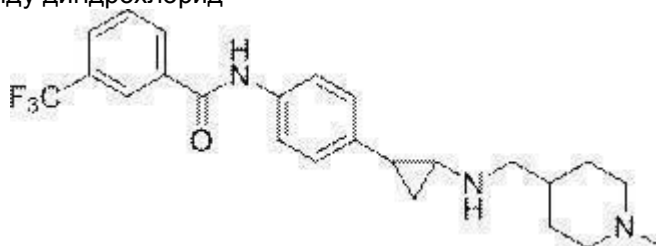
25 За способом подібним до Прикладу 151, вказану в заголовку сполуку (45 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (75 мг) і 4,4-дифторциклогексанону (33,8 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,0.

30 ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,39-1,55 (2H, м), 1,73 (2H, к, $J = 12,2$ Гц), 1,83-2,08 (2H, м), 2,11-2,32 (4H, м), 2,44 (1H, ддд, $J = 10,1, 6,7, 3,6$ Гц), 2,95-3,03 (1H, м), 3,40-3,55 (1H, м), 7,20 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,65-7,77 (3H, м), 7,89 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,15-8,27 (2H, м).

Приклад 155

N-{4-[транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно]циклопропіл}феніл}-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



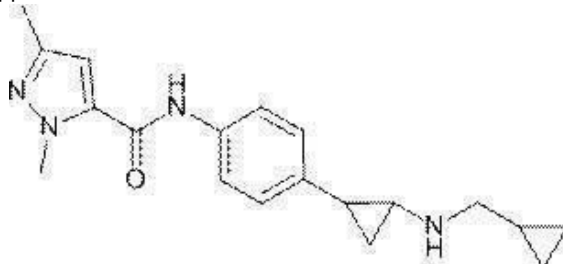
35 За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (20 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (80 мг) і 1-метилпіперидин-4-карбальдегіду (28,5 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,1.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 1,35-1,46 (1H, м), 1,51-1,73 (3H, м), 2,04-2,16 (3H, м), 2,51-2,61 (1H, м), 2,86-2,92 (3H, м), 2,97-3,11 (3H, м), 3,20 (2H, д, $J = 6,6$ Гц), 3,52-3,63 (2H, м), 7,21 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,64-7,77 (3H, м), 7,89 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,15-8,29 (2H, м).

Приклад 156

5 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1,3-диметил-1H-піразол-5-карбоксаміду дигідрохлорид



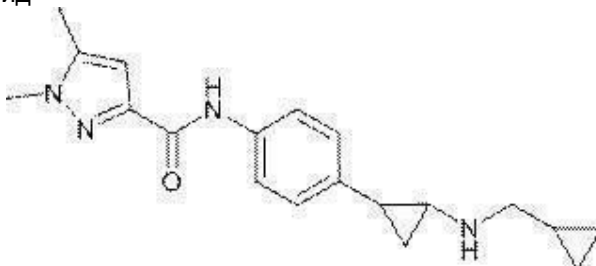
За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (89,6 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (88,6 мг) і 1,3-диметил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (49,3 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,3.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,32-0,40 (2H, м), 0,52-0,64 (2H, м), 0,98-1,14 (1H, м), 1,22-1,32 (1H, м), 1,42-1,55 (1H, м), 2,19 (3H, с), 2,40-2,47 (1H, м), 2,87-3,03 (3H, м), 3,99 (3H, с), 6,82 (1H, с), 7,16 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,65 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 9,18 (2H, шс), 10,11 (1H, с).

Приклад 157

15 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксаміду дигідрохлорид



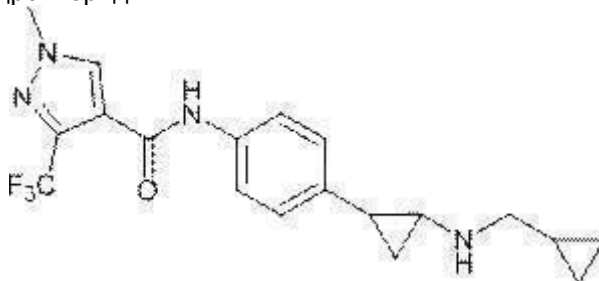
За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (60,0 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (87,2 мг) і 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти (48,5 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,3.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,31-0,41 (2H, м), 0,53-0,63 (2H, м), 0,98-1,11 (1H, м), 1,18-1,33 (1H, м), 1,41-1,52 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,37-2,47 (1H, м), 2,85-3,03 (3H, м), 3,83 (3H, с), 6,53 (1H, с), 7,12 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,74 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 9,11 (2H, шс), 9,89 (1H, с).

Приклад 158

25 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид



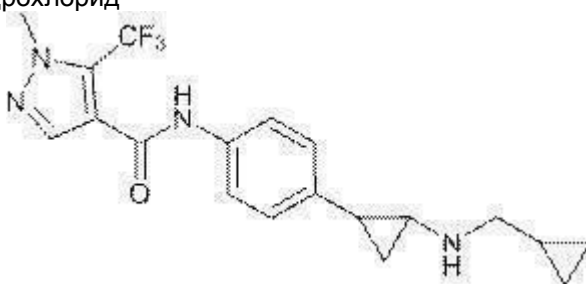
30 За способом подібним до Прикладу 145, вказану в заголовку сполуку (40,8 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (87,1 мг) і 1-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (67,1 мг).

МС (ІАТ+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,3.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,29-0,39 (2H, м), 0,52-0,62 (2H, м), 0,95-1,11 (1H, м), 1,17-1,30 (1H, м), 1,35-1,52 (1H, м), 2,31-2,45 (1H, м), 2,81-3,01 (3H, м), 3,98 (3H, с), 7,14 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,60 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,53 (1H, с), 8,95 (2H, шс), 10,11 (1H, с).

Приклад 159

N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид



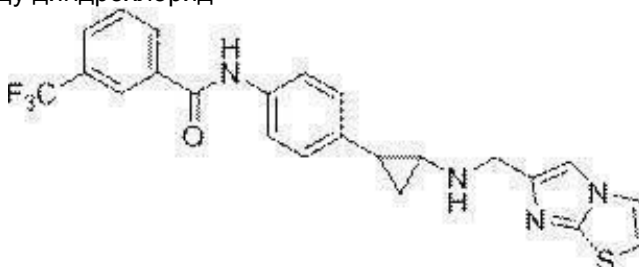
За способом подібним до Прикладу 80, вказану в заголовку сполуку (56,1 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (82,8 мг) і 1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (63,8 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 379,3.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,29-0,40 (2H, м), 0,52-0,62 (2H, м), 0,95-1,11 (1H, м), 1,18-1,30 (1H, м), 1,39-1,52 (1H, м), 2,32-2,47 (1H, м), 2,82-3,02 (3H, м), 3,98 (3H, с), 7,14 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 7,61 (2H, д, $J = 8,6$ Гц), 8,54 (1H, с), 9,01 (2H, шс), 10,12 (1H, с).

Приклад 160

N-(4-{транс-2-[(імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид



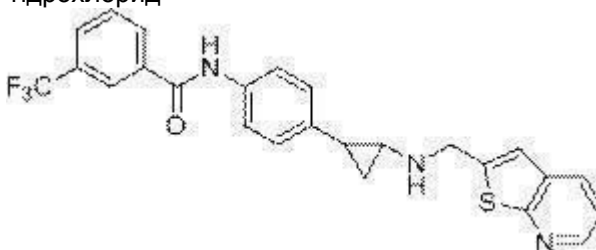
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (17 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (75 мг) і імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-карбальдегіду (41,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 457,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,35 (1H, к, $J = 6,8$ Гц), 1,53-1,65 (1H, м), 2,50 (1H, с), 3,00-3,11 (1H, м), 4,60-4,66 (2H, м), 7,01 (2H, д, $J = 8,3$ Гц), 7,51-7,69 (4H, м), 7,80 (1H, д, $J = 7,7$ Гц), 8,00-8,26 (4H, м).

Приклад 161

N-(4-{транс-2-[(тієно[2,3-b]піридин-2-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



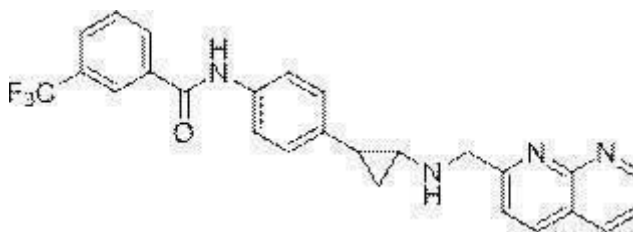
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (10 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (75 мг) і тієно[2,3-b]піридин-2-карбальдегіду (44,6 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 468,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,36-1,57 (2H, м), 2,41 (1H, ддд, $J = 10,2, 6,5, 3,7$ Гц), 3,01 (1H, дт, $J = 7,6, 4,0$ Гц), 4,73 (2H, с), 7,07 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,44-7,54 (2H, м), 7,61 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,70-7,79 (1H, м), 7,90 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 8,15-8,30 (3H, м), 8,58 (1H, дд, $J = 4,7, 1,5$ Гц).

Приклад 162

N-(4-{транс-2-[(1,8-нафтиридин-2-ілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлорид



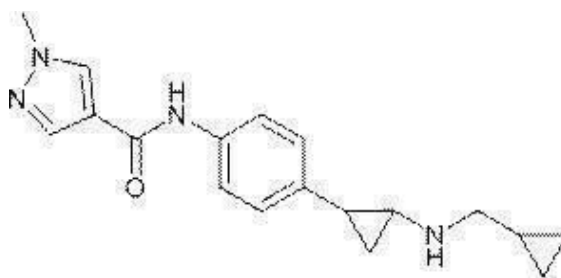
За способом подібним до Прикладу 65, вказану в заголовку сполуку (16 мг) одержували з N-[4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл]-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (75 мг) і 1,8-нафтиридин-2-карбальдегіду (43,2 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 463,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 1,42-1,53 (1H, м), 1,63-1,73 (1H, м), 2,59-2,70 (1H, м), 3,20-3,28 (1H, м), 4,95 (2H, с), 7,20 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,64-7,77 (3H, м), 7,83-7,97 (3H, м), 8,16-8,27 (2H, м), 8,69 (1H, д, $J = 8,5$ Гц), 8,85 (1H, дд, $J = 8,3, 1,7$ Гц), 9,19-9,32 (1H, м).

Приклад 163

10 N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид



А) трет-бутил (циклопропілметил)[транс-2-(4-{[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат

15 До розчину трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (85,8 мг) і 1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (42,9 мг) в ДМФА (1,42 мл) додавали N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (82 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом, екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (114,8 мг).

20 ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,05-0,16 (1H, м), 0,16-0,28 (1H, м), 0,32-0,52 (2H, м), 0,89-1,05 (1H, м), 1,09-1,26 (2H, м), 1,36 (9H, с), 2,00-2,10 (1H, м), 2,65-2,72 (1H, м), 2,98 (1H, дд, $J = 14,2, 6,9$ Гц), 3,19 (1H, дд, $J = 14,2, 6,9$ Гц), 3,88 (3H, с), 7,10 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,59 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,99 (1H, с), 8,28 (1H, с), 9,74 (1H, с).

25 В) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид

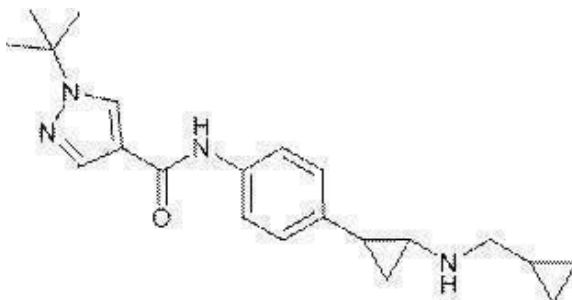
трет-Бутил (циклопропілметил)[транс-2-(4-{[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]аміно}феніл)циклопропіл]карбамат (114,8 мг) розчиняли в 4N розчині хлорводнева кислота/циклопентилметиловий етер (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з метанол/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (51,1 мг).

МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 311,3.

35 ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,32-0,41 (2H, м), 0,51-0,62 (2H, м), 1,01-1,15 (1H, м), 1,19-1,30 (1H, м), 1,47-1,58 (1H, м), 2,43-2,49 (1H, м), 2,80-3,01 (3H, м), 3,89 (3H, с), 7,13 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 7,66 (2H, д, $J = 8,7$ Гц), 8,02 (1H, с), 8,33 (1H, с), 9,41 (2H, шс), 9,86 (1H, с).

Приклад 164

1-трет-бутил-N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид



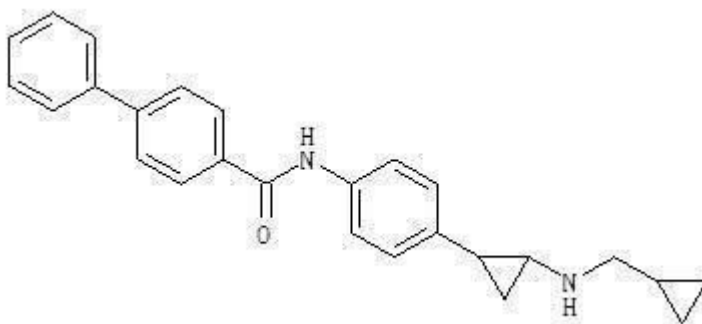
За способом подібним до Прикладу 163, вказану в заголовку сполуку (30,7 мг) одержували з трет-бутил [транс-2-(4-амінофеніл)циклопропіл](циклопропілметил)-карбамату (76,5 мг) і 1-(трет-бутил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (51,1 мг).

5 МС (ІАТ+): $[M+H]^+$ 353,2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,27-0,42 (2H, м), 0,53-0,61 (2H, м), 0,99-1,13 (1H, м), 1,19-1,30 (1H, м), 1,42-1,51 (1H, м), 1,55 (9H, с), 2,36-2,47 (1H, м), 2,84-2,98 (3H, м), 7,14 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 7,64 (2H, д, $J = 8,5$ Гц), 8,01 (1H, с), 8,48 (1H, с), 9,09 (2H, шс), 9,79 (1H, с).

Приклад 165

10 N-(4-{(1R,2S) або (1S,2R)-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



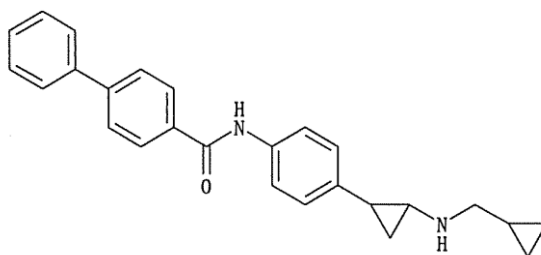
15 N-(4-{транс-2-[(Циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид (273 мг) фракціонували ВЕРХ (CHIRALPAK (зареєстрована торгівельна марка) AD (JG001), 50 ммВД x 500 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: етанол), фракцію, що містить цільовий продукт і має менший час утримання, концентрували при пониженому тиску, і залишок охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру (3,0 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (116 мг).

20 Оптична чистота: 99,7% ee, час утримання: 13,684 хв (CHIRALPAK (зареєстрована торгівельна марка) AD (KF053), 4,6 ммВД x 250 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: етанол)

25 ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 0,39-0,48 (2H, м), 0,69-0,78 (2H, м), 1,06-1,23 (1H, м), 1,31-1,55 (2H, м), 2,47 (1H, ддд, $J = 10,3, 6,7, 3,6$ Гц), 2,95-3,03 (1H, м), 3,06-3,13 (2H, м), 7,21 (2H, д, $J = 9,8$ Гц), 7,36-7,53 (3H, м), 7,66-7,73 (4H, м), 7,78 (2H, д, $J = 8,1$ Гц), 8,01 (2H, д, $J = 9,0$ Гц).

Приклад 166

30 N-(4-{(1S,2R) або (1R,2S)-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид



30 N-(4-{транс-2-[(Циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид (273 мг) фракціонували ВЕРХ (CHIRALPAK (зареєстрована торгівельна марка) AD (JG001), 50 ммВД x 500 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: етанол), фракцію, що містить цільовий продукт і має більший час утримання, концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (116 мг).

тиску і залишок охолоджували льодом до 0°C. Додавали 4N розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметиловий етер (3,0 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг).

Оптична чистота: 99,1% ee, час утримання: 16,256 хв (CHIRALPAK (zareestrovana торгівельна марка) AD (KF053), 4,6 ммВД x 250 ммД, виготовляється Daicel Corporation, рухома фаза: етанол)

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,38-0,48 (2H, м), 0,69-0,79 (2H, м), 1,04-1,21 (1H, м), 1,36-1,55 (2H, м), 2,47 (1H, ддд, J = 10,2, 6,6, 3,4 Гц), 2,95-3,02 (1H, м), 3,09 (2H, дд, J = 7,5, 2,3 Гц), 7,21 (2H, д, J = 8,7 Гц), 7,36-7,44 (1H, м), 7,44-7,53 (2H, м), 7,66-7,73 (4H, м), 7,78 (2H, д, J = 8,9 Гц), 8,02 (2H, д, J = 8,5 Гц).

Експериментальний Приклад 1

Спосіб генетичного конструювання описаний нижче проводили згідно із способом описаним в книзі (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) або способом описаним в протоколі, доданому до реагенту.

(1) Конструювання GST-міченого експресійного вектора, що має послідовність протеази розщеплення TEV

Конструювали GST-мічений експресійний вектор, що має послідовність протеази розщеплення TEV послідовно 2 рази проводячи спосіб ПЛР. Спочатку, проводили ПЛР використовуючи pGEX6P1 (GE Healthcare) як матрицю, два праймера

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R1:

5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'

[SEQ ID NO: 2]

і ДНК полімерази PrimeStar GXL (Takara Bio Inc.). Змішували ДНК матрицю 0,5 мкл, 5x Буфер 10 мкл, 2,5 mM dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчин кожного праймера по 1,5 мкл, ДНК полімерази PrimeStar GXL 1 мкл і стерилізовану дистильовану воду 31,5 мкл. Після обробки при 98°C протягом 1 хв, починали ПЛР реакцію з 35 повторень обробки при 98°C протягом 10 секунд, при 65°C протягом 5 секунд і при 72°C протягом 25 секунд, після чого обробляли при 72°C протягом 1 хв. Потім, проводили ПЛР використовуючи одержаний ПЛР продукт як матриці, два праймери

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R2:

5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[SEQ ID NO: 3]

і ДНК полімерази PrimeStar GXL. Змішували ДНК матрицю 0,5 мкл, 5x Буфер 10 мкл, 2,5 mM dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчин кожного праймера по 1,5 мкл, ДНК полімерази PrimeStar GXL 1 мкл і стерилізовану дистильовану воду 31,5 мкл. Після обробки при 98°C протягом 1 хв, починали ПЛР реакцію з 25 повторів обробки при 98°C протягом 10 секунд, при 65°C протягом 5 секунд і при 72°C протягом 25 секунд, після чого обробляли при 72°C протягом 1 хв. Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%) і з гелю виділяли приблизно 0,3 kbp ДНК фрагмент, що містить частину GST гена. Виділений ДНК фрагмент розщеплювали рестрикційними ферментами Swa I (New England Biolabs) і Bam HI (Takara Bio Inc.) і вставляли в Swa I/Bam HI сайт pGEX6P1, одержуючи експресійний вектор pGEX7V1.

(2) Клонування людського LSD1 (AOF2) гена

Клонували людський LSD1 ген за допомогою способу ПЛР, використовуючи бібліотеку кДНК мозку (Takara Bio Inc.) як матрицю, два праймери

hLSD1-NheI-ko-F:

5'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[SEQ ID NO: 4]

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID NO: 5]

і ДНК полімерази Pyrobest (Takara Bio Inc.). Змішували ДНК матрицю 0,5 мкл, 10x Буфер 5 мкл, 2,5 mM dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчин кожного праймера по 2,5 мкл, ДНК полімерази Pyrobest 0,5 мкл і стерилізовану дистильовану воду 34 мкл. Після обробки при 98°C протягом 1 хв, починали ПЛР реакцію з 35 повторів обробки при 98°C протягом 10 секунд, при 68°C

протягом 5 секунд і при 72°C протягом 2,5 хв, після чого обробляли при 72°C протягом 1 хв. Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%) і з гелю виділяли приблизно 2,5 kbp ДНК фрагмент, що містить людський LSD1 ген. Виділений ДНК фрагмент розщеплювали рестрикційними ферментами Nhe I і Not I (Takara Bio Inc.) і вставляли в Nhe I/Not I сайт pcDNA3.1(+) (Invitrogen), одержуючи експресійну плазмиду pcDNA3.1/hLSD1.

(3) Конструювання експресійної плазмиди для людського LSD1(171-852) в *Escherichia coli*
Одержували плазмиду для експресії людського LSD1(171-852) в *Escherichia coli* за допомогою способу ПЛР, використовуючи pcDNA3.1/hLSD1 як матрицю, два праймери

hLSD1-171aa-Bgl2-F:

5'-TATTATAGATCTCCATCGGGTGTGGAGGGCGCA-3'

[SEQ ID NO: 6]

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID NO: 5]

і ДНК полімерази PrimeStar MAX (Takara Bio Inc.). Змішували ДНК матрицю 1 мкл, 2х Фермент PreMix 25 мкл, 10 мкМ розчин кожного праймера по 1,5 мкл і стерилізовану дистильовану воду 21. Після обробки при 98°C протягом 1 хв, починали ПЛР реакцію з 25 повторів обробки при 98°C протягом 10 секунд і при 68°C протягом 10 секунд, після чого обробляли при 72°C протягом 1 хв. Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%) і з гелю виділяли приблизно 2 kbp ДНК фрагмент, що містить людський LSD1(171-852) ген. Виділений ДНК фрагмент розщеплювали рестрикційними ферментами Bgl II і Not I (Takara Bio Inc.) і вставляли в Bam HI/Not I сайт pGEX7V1, одержуючи експресійну плазмиду pGEX7V1/GST-hLSD1(171-852).

(4) Одержання LSD1

Escherichia coli C43(DE3) pLysS трансформували експресійною плазмидою pGEX7V1/GST-hLSD1(171-852), одержаною в (3). Одержану рекомбінантну *Escherichia coli* інокулювали в ТВ середовище (1,2% трипону, 2,4% екстракту дріжджів 0,4% гліцерину, 0,5% глюкози, 17 мМ дигідрофосфату калію і 72 мМ гідрофосфату калію) доповнене 100 мг/л ампіциліну і 30 мг/л хлорамфеніколу і культивували при 37°C. Коли каламутність досягала 600 Клетт, температуру культури змінювали до 16°C, додавали IPTG, що має кінцеву концентрацію 0,5 мМ, для індукування експресії, і клітини вирощували ще 21 г. Культуральне середовище центрифугували при 9000 g протягом 10 хв і збирали залишок *Escherichia coli*.

Залишок *Escherichia coli* в 9 л культуральному середовищі суспендували в 1340 мл екстракційного буферу (PBS, 5%(об/об) гліцерин) і додавали 6700 одиниць Бензонази (Merck). Використовуючи ультразвуковий дезінтегратор Бренсона, суспензію руйнували ультразвуком протягом 3 хв, центрифугували при 33000 g протягом 20 хв і надосадкову рідину відокремлювали. До надосадкової рідини додавали 5 М розчин NaCl до кінцевої концентрації 0,15 М і суміш наносили на дві GSTrap 4B 5 мл колоки (GE Healthcare) урівноважені заздалегідь PBS, 0,15 М NaCl, 5%(об/об) гліцерину (Буфер А), і колонки промивали 25 мл Буфера А. GST-hLSD1(171-852) елюювали з кожної колонки використовуючи 20 мл 0,1 М Tris (pH 8,0), 10 мМ GSH, 0,15 М NaCl, 5%(об/об) гліцерин. Елюат (14 мл), що містить GST-hLSD1(171-852), наносили на колонку HiLoad 26/60 Superdex 200 мг (GE Healthcare), врівноважену Буфером А, і елюювали 300 мл Буферу А. Фракцію, що містить GST-hLSD1(171-852), концентрували до 9 мл на AmiconUltra 15 (Japan Millipore), що має молекулярне відсікання 30K, одержуючи очищений GST-hLSD1(171-852). Додавали 1 мг His-TEV протеази щодо приблизно 36 мг GST-hLSD1(171-852) і суміш обробляли 50 мМ Tris (pH 8,0), 0,5 мМ EDTA, 1 мМ DTT при 4°C протягом 16 г для відщеплення GST мітки. Реакційну суміш після реакції розщеплення наносили на колонку GSTrap 4B 5 мл (GE Healthcare), врівноважену завчасно Буфером А, і відокремлювали проточну фракцію, що містить hLSD1(171-852) вільну від GST мітки. Її концентрували до 9 мл використовуючи AmiconUltra 15 (Japan Millipore) і очищали на колонці HiLoad 26/60 Superdex 200 пг (GE Healthcare), врівноважену Буфером А, знову одержуючи очищений продукт hLSD1(171-852). Вимірювали концентрацію протеїну hLSD1(171-852) за допомогою набору BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific K.K.), використовуючи бичачий сироватковий альбумін як стандарт.

(5) Вимірювання активності інгібітору LSD1

Тест-сполуку розчинену в 2,5% ДМСО додавали в кількості 4 мкл до 3 мкл реакційного розчину (50 мМ Tris-HCl (pH 8,0), 0,1% BSA, 1 мМ DTT), що містить 2,8 нг LSD1 і суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додавали розчин біотин-гістон H3 монометильованого K4 пептиду (NH₂-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Біотин)-CONH₂) (3,3 мкМ) в кількості 3 мкл для початку реакції. Після реакції при кімнатній температурі протягом

20 хв, для зупинки реакції додавали 1 мМ розчин 2-PCPA (5 мкл). Додатково додавали 5 мкл детекційного розчину (800 мМ фториду калію, 0,1% BSA), що містить мічене європейське антитіло антигістон H3 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) і Streptavidin-XL665 (Cisbio) і суміш залишали стояти 60 хв. Вимірювали динамічну флуоресценцію (екстинція 320 нм, емісія 615 нм, 665 нм), використовуючи Envision (PerkinElmer). Розраховували коефіцієнт інгібування LSD1 (%) тест-сполуки за наступною формулою.

$$\text{Коефіцієнт інгібування (\%)} = (1 - (\text{значення тест-сполуки} - \text{пусто}) \div (\text{контроль} - \text{бланк})) \times 100$$

Значення LSD1 ферменту реакційної суміші за відсутності сполуки позначали як контроль і значення за відсутності сполуки і за відсутності LSD1 ферменту позначали як пусто. Результати показані в Таблиці 2.

Експериментальний Приклад 2

(1) Вимірювання MAO-A інгібувальної активності

Нижче описана оцінка MAO-A інгібувальної активності згідно з протоколом MAO-Glo (зареєстрована торгівельна марка) Assay від Promega KK.

Тест-сполуку розчинену в 4% ДМСО додавали в кількості 12,5 мкл до 25 мкл реакційного розчину (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5% гліцерину), що містить 400 нг MAO-A ферменту (Sigma-Aldrich Co. LLC.), і суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали MAO субстрат (Promega KK) (160 мкМ) в кількості 12,5 мкл для початку реакції. Після протікання реакції при кімнатній температурі протягом 60 хв, додавали детектувальний реагент Люциферин (Promega KK) (50 мкл) для припинення реакції. Після реакції при кімнатній температурі протягом 20 хв з перемішуванням, вимірювали люмінесценцію за допомогою Envision (PerkinElmer). Розраховували коефіцієнт інгібування MAO-A (%) тест-сполуки за наступною формулою.

$$\text{Коефіцієнт інгібування (\%)} = (1 - (\text{значення тест-сполуки} - \text{пусто}) \div (\text{контроль} - \text{бланк})) \times 100$$

Значення MAO-A фермента реакційної суміші за відсутності сполуки позначали як контроль і значення за відсутності сполуки і за відсутності MAO-A ферменту позначали як пусто. Результати показані в Таблиці 2.

(2) Вимірювання MAO-B інгібувальної активності

Нижче описана оцінка MAO-B інгібувальної активності згідно з протоколом MAO-Glo (зареєстрована торгівельна марка) Assay від Promega KK.

Тест-сполуку розчинену в 4% ДМСО додавали в кількості 12,5 мкл до 25 мкл реакційного розчину (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5% гліцерину, 10% ДМСО), що містить 400 нг MAO-B ферменту (Sigma-Aldrich Co. LLC.), і суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 10 хв. Додавали MAO субстрат (Promega KK) (16 мкМ) в кількості 12,5 мкл для початку реакції. Після протікання реакції при кімнатній температурі протягом 60 хв, додавали детектувальний реагент Люциферин (Promega KK) (50 мкл) для припинення реакції. Після реакції при кімнатній температурі протягом 20 хв з перемішуванням, вимірювали люмінесценцію за допомогою Envision (PerkinElmer). Розраховували коефіцієнт інгібування MAO-B (%) тест-сполуки за наступною формулою.

$$\text{Коефіцієнт інгібування (\%)} = (1 - (\text{значення тест-сполуки} - \text{пусто}) \div (\text{контроль} - \text{бланк})) \times 100$$

Значення MAO-B ферменту реакційної суміші за відсутності сполуки позначали як контроль і значення за відсутності сполуки і за відсутності MAO-B ферменту позначали як пусто. Результати показані в Таблиці 2.

[Таблиця 2-1]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
1	<0,1	3,8	9,7
2	0,2	9,3	>10
3	<0,1	4,4	9
4	0,24	>10	>10
5	<0,1	7,7	>10
6	<0,1	>10	>10
7	<0,1	5,6	>10
8	<0,1	5,8	>10
9	0,28	>10	>10
10	0,14	3,3	>10
11	0,15	2,4	>10
12	<0,1	4,7	>10

[Таблиця 2-1]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
13	<0,1	>10	>10
14	<0,1	>10	>10
15	<0,1	6	>10
16	<0,1	4,7	>10
17	<0,1	>10	>10
18	<0,1	2,6	>10
19	<0,1	>10	3,2
20	<0,1	>10	>10
21	<0,1	>10	>10
22	0,41	3,6	2,6
23	<0,1	>10	>10
24	<0,1	>10	>10
25	<0,1	>10	>10
26	<0,1	9,2	>10
28	<0,1	3,5	>10
29	0,11	5,2	>10
30	0,58	1,7	>10

[Таблиця 2-2]

Пр.№	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
31	<0,1	>10	>10
32	<0,1	>10	>10
33	<0,1	>10	>10
34	0,19	>10	>10
35	0,13	1,3	>10
36	<0,1	4,6	>10
38	<0,1	9,1	>10
39	<0,1	>10	>10
40	<0,1	—	—
41	0,11	5,8	5,1
42	<0,1	>10	>10
43	0,11	3,3	4,7
44	<0,1	>10	9,3
45	0,29	>10	>10
46	<0,1	>10	>10
47	0,19	1,8	1,7
48	<0,1	4,3	3,8
49	<0,1	>10	>10
50	<0,1	>10	>10
51	0,1	>10	>10
52	0,16	>10	>10
53	0,23	4	3,4
54	<0,1	0,85	1,5
55	0,13	>10	>10
56	0,26	>10	>10
57	0,48	>10	>10
58	0,41	>10	>10
59	<0,1	7,1	>10
60	1,9	>10	>10

[Таблиця 2-3]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
61	<0,1	2,2	3,3
62	<0,1	>10	>10
63	<0,1	>10	>10
64	0,2	8,5	>10
65	<0,1	8,6	9,6
66	<0,1	>10	>10
67	<0,1	>10	>10
68	<0,1	>10	>10
69	<0,1	>10	>10
70	<0,1	>10	>10
71	<0,1	>10	>10
72	<0,1	3,1	>10
73	<0,1	10,0	8,1
74	<0,1	>10	>10
75	<0,1	>10	>10
76	<0,1	>10	>10
77	<0,1	9,9	>10
78	<0,1	>10	>10
79	<0,1	>10	>10
80	<0,1	>10	>10
81	<0,1	>10	>10
82	<0,1	>10	>10
83	<0,1	>10	>10
84	<0,1	>10	>10
85	<0,1	9,1	4,9
86	1,0	>10	>10
87	<0,1	>10	>10
88	<0,1	>10	>10
89	0,1	>10	>10
90	<0,1	>10	>10

[Таблиця 2-4]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
91	<0,1	>10	>10
92	<0,1	7,9	>10
93	<0,1	>10	>10
94	<0,1	>10	>10
95	<0,1	>10	>10
96	<0,1	>10	>10
97	<0,1	>10	>10
98	<0,1	>10	>10
99	<0,1	>10	>10
100	<0,1	>10	>10
101	<0,1	>10	>10
102	0,2	>10	>10
103	<0,1	>10	>10
104	<0,1	>10	>10
105	<0,1	>10	>10
106	<0,1	>10	>10
107	<0,1	4,3	>10
108	<0,1	>10	>10

[Таблиця 2-4]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
109	<0,1	>10	>10
110	<0,1	>10	>10
111	<0,1	>10	>10
112	<0,1	>10	>10
113	<0,1	5,7	>10
114	<0,1	>10	>10
115	<0,1	>10	>10
116	1,8	>10	>10
117	<0,1	7,5	>10
118	0,1	>10	>10
119	<0,1	0,1	>10
120	1,6	>10	>10

[Таблиця 2-5]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
121	<0,1	>10	>10
122	<0,1	>10	>10
123	<0,1	5,0	>10
124	<0,1	>10	>10
125	<0,1	2,5	>10
126	<0,1	>10	>10
127	0,1	>10	>10
128	<0,1	5,3	>10
129	<0,1	8,2	>10
130	<0,1	>10	>10
131	<0,1	>10	>10
132	<0,1	8,3	>10
133	<0,1	>10	>10
134	<0,1	>10	>10
135	0,1	>10	>10
136	<0,1	>10	>10
137	<0,1	4,2	>10
138	<0,1	>10	>10
139	<0,1	8,2	>10
140	<0,1	>10	>10
141	<0,1	>10	>10
142	0,1	>10	>10
143	<0,1	4,5	>10
144	0,2	>10	>10
145	<0,1	>10	>10
146	<0,1	6,7	>10
147	<0,1	>10	>10
148	<0,1	8,3	>10
149	<0,1	>10	>10
150	<0,1	>10	>10

[Таблиця 2-6]

Пр. №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
151	<0,1	>10	>10
152	<0,1	>10	>10
153	<0,1	>10	>10
154	<0,1	>10	>10
155	<0,1	>10	>10
156	<0,1	>10	>10
157	0,1	>10	>10
158	<0,1	>10	>10
159	<0,1	>10	>10
160	<0,1	5,1	>10
161	<0,1	4,1	>10
162	<0,1	2,1	>10
163	0,1	>10	>10
164	0,2	>10	>10
165	<0,1	>10	>10
166	<0,1	>10	>10

Як показано в Таблиці 2, сполука представленого винаходу має надзвичайну інгібувальну активність щодо LSD1. Крім того, MAO-A інгібувальна активність і MAO-B інгібувальна активність сполуки представленого винаходу є низькою і сполука представленого винаходу має селективну інгібувальну активність щодо LSD1.

Експериментальний Приклад 3

Тест по визначенню пригнічення росту пухлини використовуючи клітини HEL92.1.7 гострої мієлоїдної лейкемії

Мишам SCID віком 6-тижнів підшкірно трансплантували клітини HEL92.1.7 гострої мієлоїдної лейкемії 5×10^6 клітин/100 мкл і мишей розподіляли на групи за масою тіла і об'ємом пухлини після 15 - 17 днів. Мишам орально вводили розчинник (0,5% метилцелюлоза) або сполуку А, сполуку В або сполуку С (5 мишей на групу). Введення робили один раз на день і вводили протягом всього періоду дозування. Зміну об'єму пухлини в групі, що вводили розчинник, приймали за 100%, розраховували коефіцієнт зміни об'єму пухлини в групі, що вводили сполуку (Т/С %). Визначали об'єм пухлини шляхом вимірювання довгого діаметра і короткого діаметра пухлини за допомогою штангенциркуля і розраховували за наступною формулою розрахунку: (довгий діаметр)х(короткий діаметр)х(короткий діаметр)/2. Результати показані в Таблиці 3.

Сполука А: N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксаміду гідрохлорид

Сполука В: N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметил)бензаміду дигідрохлорид

Сполука С: N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду гідрохлорид

Таблиця 3

сполука	Т/С (%)	доза (мг/кг)	період дозування (днів)
А	12,54	30 мг/кг	14
В	-8,08	30 мг/кг	7
С	46,42	30 мг/кг	14

Як показано в Таблиці 3, сполука представленого винаходу має надзвичайну протипухлинну активність.

Приклад Рецептури 1

Можна одержати медикамент, що містить сполуку представленого винаходу як активний інгредієнт, наприклад, за наступною рецептурою.

	1. капсула	
	(1) сполука одержана в Прикладі 1	10 мг
	(2) лактоза	90 мг
	(3) кристалічна целюлоза	70 мг
5	(4) стеарат магнію	10 мг
	1 капсула	180 мг

Змішували згадані вище (1), (2) і (3) і 5 мг (4) і суміш гранулювали. До грануляту додавали залишок 5 мг (4) і сумішшю наповнювали желатинову капсулу.

	2. таблетка	
10	(1) сполука одержана в Прикладі 1	10 мг
	(2) лактоза	35 мг
	(3) кукурудзяний крохмаль	150 мг
	(4) кристалічна целюлоза	30 мг
	(5) стеарат магнію	5 мг
15	1 таблетка	230 мг

Змішували згадані вище (1), (2) і (3), 20 мг (4) і 2,5 мг (5) і суміш гранулювали. До грануляту додавали залишок 10 мг (4) і 2,5 мг (5) і суміш пресували, одержуючи таблетку.

Промислова придатність

20 Сполука представленого винаходу має надзвичайну інгібувальну дію щодо LSD1 і корисна як медикамент, такий як профілактичний або терапевтичний агент при раку, шизофренії, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона і хворобі Хантінгтона і т.і..

Ця заявка базується на патентній заявці № 2011-174305, що подана в Японії, повний зміст якої включений сюди через посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> TAKEДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД
 <120> ЦИКЛОПРОПАНАМІН
 <130> 091881
 <150> JP 2011-174305
 <151> 2011-08-09
 <160> 6
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 35
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> праймер
 <400> 1
 agaatcattt aaatggtgat catgtaacct atcct 35
 <210> 2
 <211> 44
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> праймер
 <400> 2
 cgccttgaaa gtacaggttc tcacccgatt ttggaggatg gtcg 44
 <210> 3
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> праймер
 <400> 3
 ataataaggat ccgccttgaa agtacaggtt ctc 33
 <210> 4
 <211> 44
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> праймер
 <400> 4
 tattatgcta gcgcaccat gttatctggg aagaaggcgg cagc 44
 <210> 5
 <211> 38
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> праймер

<400> 5

tattatgcgg ccgctcacat gcttggggac tgctgtgc

38

<210> 6

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> праймер

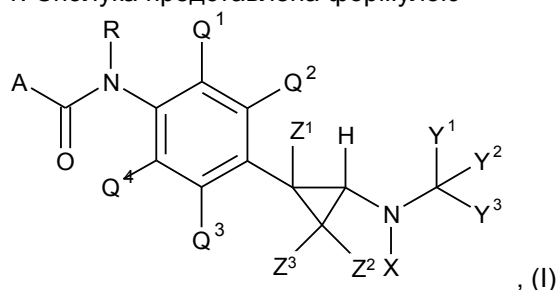
<400> 6

tattatagat ctccatcggg tgtggagggc gca

33

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука представлена формулою



де

А є

феніл-С₁₋₆алкільна група,С₃₋₆циклоалкільна група,

тетрагідронафтильна група,

фенільна група,

біфенілільна група,

фурильна група,

тієнільна група,

оксазолільна група,

ізоксазолільна група,

тіазолільна група,

піразолільна група,

індазолільна група,

бензофурильна група,

бензімідазолільна група,

бензотіазолільна група,

індолільна група або

25 тетрагідробензазепінільна група, кожна з яких необов'язково має 1-3 замісники, що вибирають з

(1) атома галогену,

(2) С₁₋₆алкільної групи, що необов'язково має 1-3 замісники, які вибирають з атома галогену, фенільної групи, імідазолільної групи і триазолільної групи,

30 (3) С₁₋₆алкоксигрупи, що необов'язково має 1-3 замісники, які вибирають з атома галогену і фенільної групи,

(4) С₁₋₆алкілкарбонільної групи,(5) ді-С₁₋₆алкіламіногрупи,(6) С₁₋₆алкілсульфонільної групи,

(7) сульфамойльної групи,

35 (8) С₁₋₆алкілсульфоніламіногрупи,

- (9) оксогрупи,
 (10) C_{3-6} циклоалкільної групи,
 (11) фенільної групи, що необов'язково має 1-3 замісники, які вибирають з атома галогену і C_{1-6} алкільної групи,
 5 (12) феноксигрупи,
 (13) фенілкарбоніламіногрупи,
 (14) бензилоксикарбоніламіногрупи,
 (15) бензоїльної групи,
 (16) бензиламіногрупи,
 10 (17) піразолільної групи,
 (18) дигідропіразолільної групи, що необов'язково має 1-3 замісники, що вибирають з C_{1-6} алкільної групи і оксогрупи,
 (19) оксазолільної групи,
 (20) тiazолільної групи, що має 1 або 2 C_{1-6} алкільні групи,
 15 (21) тетразолільної групи,
 (22) піролільної групи,
 (23) піперазинільної групи, що має 1-3 C_{1-6} алкільні групи,
 (24) імідазолільної групи,
 (25) піридинільної групи,
 20 (26) піримідинільної групи,
 (27) піперидинільної групи, що необов'язково має одну оксогрупу,
 (28) тієнільної групи,
 (29) фурильної групи, і
 (30) тіадіазолільної групи;
 25 R є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або
 A і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що має 1 або 2 оксогрупи;
 Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;
 Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атом водню;
 30 X є атом водню або C_{1-6} алкільна група, необов'язково заміщена однією C_{3-6} циклоалкільною групою;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 кожен незалежно являє собою
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-20} алкільну групу, що необов'язково має 1-3 замісники, які вибирають з аміногрупи
 35 та C_{1-6} алкоксигрупи,
 (3) C_{3-8} циклоалкільну групу;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом вуглецю
 40 C_{3-8} циклоалканове кільце,
 піролідинове кільце,
 піперидинове кільце,
 тетрагідропіранове кільце,
 2,3-дигідроінденове кільце,
 флуоренове кільце,
 45 8-азабіцикло[3.2.1]октанове кільце або
 тетрагідротіопіранове кільце, кожне з яких необов'язково має 1-3 замісники, що вибирають з
 (1) атома галогену,
 (2) C_{1-6} алкільної групи, що необов'язково має 1-3 замісники, які вибирають з атома
 50 галогену і фенільної групи,
 (3) C_{3-6} циклоалкільної групи,
 (4) оксогрупи,
 (5) фенільної групи,
 (6) C_{2-6} алкенілоксикарбонільної групи, і
 55 (7) C_{1-6} алкілкарбонільної групи;
 X і Y^1 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи піролідинове кільце, разом з сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю; і
 кожен Z^1 , Z^2 і Z^3 є атом водню,
 або її сіль.
 60 2. Сполука за пунктом 1, де

- А являє собою
 феніл- C_{1-6} алкільну групу,
 фенільну групу,
 біфенілілну групу або
 піразолільну групу, кожна з яких необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з
 (1) атома галогену,
 (2) C_{1-6} алкільної групи, яка необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атома галогену та
 фенільної групи,
 (3) фенілкарбоніламіногрупи,
 (4) бензилоксикарбоніламіногрупи, та
 (5) піперидильної групи, яка необов'язково має одну оксогрупу;
 R є атом водню; або
 А та R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце,
 яке має 1 або 2 оксогрупи;
 Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;
 Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атом водню;
 X є атом водню;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 кожен незалежно являє собою
 (1) атом водню,
 (2) C_{1-20} алкільну групу,
 (3) C_{3-8} циклоалкільну групу;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом
 вуглецю піперидинове кільце, яке необов'язково має 1-3 C_{1-6} алкільні групи;
 X і Y^1 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи піролідинове кільце, разом з
 сусіднім атомом азоту і атомом вуглецю; і
 кожен Z^1 , Z^2 і Z^3 є атом водню,
 або її сіль.
 3. Сполука за пунктом 1, де
 А є
 фенільна група, що необов'язково має 1-3 C_{1-6} алкільні групи, заміщені 1-3 атомами
 галогену,
 біфенілілна група або
 піразолільна група;
 R є атом водню; або
 А і R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи дигідроізоіндольне кільце, що
 має 1 або 2 оксогрупи;
 Q^1 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;
 Q^2 , Q^3 і Q^4 кожен є атом водню;
 X є атом водню;
 Y^1 , Y^2 і Y^3 є кожен незалежно атом водню або C_{3-8} циклоалкільна група;
 Y^1 і Y^2 є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи разом з сусіднім атомом
 вуглецю піперидинове кільце, що необов'язково має 1-3 C_{1-6} алкільні групи; і
 Z^1 , Z^2 і Z^3 кожен є атом водню,
 або її сіль.
 4. N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)біфеніл-4-карбоксамід або
 його сіль.
 5. N-(4-{транс-2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]циклопропіл}феніл)-3-
 (трифторметил)бензамід або його сіль.
 6. N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід
 або його сіль.
 7. Сполука, вибрана з групи, яка складається з
 (1) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}-2-метилфеніл)бензаміду,
 (2) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-3-(трифторметокси)-
 бензаміду,
 (3) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)бензаміду,
 (4) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-
 циклогексанкарбоксаміду,
 (5) N-(4-{транс-2-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)аміно]циклопропіл}-феніл)-3-
 (трифторметил)бензаміду,

- (6) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1,3-диметил-1Н-піразол-5-карбоксаміду,
 (7) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1,5-диметил-1Н-піразол-3-карбоксаміду,
 5 (8) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду,
 (9) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду, і
 10 (10) N-(4-{транс-2-[(циклопропілметил)аміно]циклопропіл}феніл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбоксаміду,
 або її сіль.
 8. Медикамент, що містить сполуку за пунктом 1 або її сіль.
 9. Медикамент за пунктом 8, що є профілактичним або терапевтичним агентом при раку.
 10. Медикамент за пунктом 8, що є профілактичним або терапевтичним агентом при
 15 шизофренії, хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона або хореї Хантінгтона.
 11. Спосіб профілактики або лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за пунктом 1 або її солі.
 12. Застосування сполуки за пунктом 1 або її солі для одержання профілактичного або
 20 терапевтичного агента для лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона.
 13. Сполука за пунктом 1 або її сіль для застосування в профілактиці або лікуванні шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хореї Хантінгтона.
 14. Спосіб інгібування LSD1, який включає введення ссавцю ефективної кількості
 25 сполуки за пунктом 1 або її солі.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601