



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **109932**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/445** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 12525</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Джонсон Нейл В. (US), Каспарец Іржі (US), Міллер Вільям Генрі (US), Руз Меган Б. (US), Суарез Домінік (US), Тянь Сінъжун (US)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>26.03.2012</b>	(73) Власник(и):	<b>ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТЬЮЕЛ ПРОПЕРТІ (№ 2) ЛІМІТЕД,</b> 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.10.2015</b>	(74) Представник:	<b>Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/594,012, 61/514,140, 61/467,524</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/084160 A1, 29.07.2010 WO 2011/131697 A1, 27.10.2011 WO 2010/043721 A1, 22.04.2010 CHEN et al. Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1), PNAS, 2006, Vol 103, pp 13956-14961 pg 13956, abstract; pg 13956, Col 2, para 3; pg 13957, Col 1, para 2, Figure 1 to Pg 13951, Col 1, para 1, Figures 2-5
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>02.02.2012, 02.08.2011, 25.03.2011</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US, US</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.02.2014, Бюл.№ 3</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.10.2015, Бюл.№ 20</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2012/030552, 26.03.2012</b>		

## (54) ЦИКЛОПРОПІЛАМІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ LSD1

### (57) Реферат:

Даний винахід стосується застосування циклопропіламінових похідних для модуляції, зокрема інгібування, активності лізинспецифічної деметилази 1(LSD1).

Відповідно, даний винахід стосується застосування циклопропіламінів для лікування раку.

UA 109932 C2



## Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до нових циклопропіламінів, які є інгібіторами Лізин-специфічної деметилази 1 (LSD1; також відомої як BHC110), до фармацевтичних композицій, що їх містять, та до їх застосування в терапії для лікування раку.

## 5 Передумови створення винаходу

Модифікація хроматину грає істотну роль в регуляції транскрипції (Т. Kouzarides, 2007, Cell 128: 693-705). Регуляція цих модифікацій, які включають метилування ДНК, ацетилювання гістону й метилування гістону, порушується в пухлині. Ця порушена епігенетична регуляція грає важливу роль в сайленсінгу супресорів пухлини і гіперекспресії онкогенів при раку (М. Esteller, 2008, N Engl J Med 358: 1148-59. Р. Chi et al., 2010, Nat Rev Canc 10:457-469.). Ферменти, які регулюють метилування гістону, являють собою гістон-метилтрансферази та гістон-деметилази.

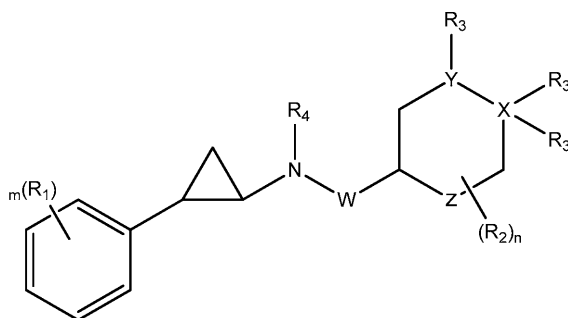
10 Лізин-специфічна деметилаза 1п (LSD1; також відома як BHC110) являє собою гістон-лізиндеметилазу, яка, згідно з повідомленнями, деметилює H3K4me1/2 (Y. Shi et al., 2004, Cell 119: 941-953) і H3K9me1/2 (R. Schule et al., 2005, Nature 437: 436-439). LSD1 надмірно експресується в багатьох типах раку людини, включаючи рак передміхурової залози, де він асоціюється з найбільш частими рецидивами (P. Kahl et al., 2006, Cane. Res. 66: 11341-11347), молочної залози (J. Kirfel et al., 2010, Carcinogenesis 31: 512-520), нейроblastому (J. Kirfel et al, 2009, Canc. Res. 69: 2065-2071. G. Sun et al., 2010, Mol. Cell. Biol. 28: 1997-2000). LSD1 є істотним для регуляції транскрипції, опосередкованої декількома ядерними рецепторами гормонів, включаючи рецептор андрогена в раку передміхурової залози (R. Schuele et al., 2005, Nature 437: 436-439. R. Schuele et al., 2007, Nat. Cell Biol. 9: 347-353. R. Schuele et al., 2010, Nature 464: 792-796), рецептор естрогену в карциномах молочної залози (M.G. Rosenfeld et al., 2007, Cell 128: 505-518), та рецептор TLX в нейроblastомі (S. Kato et al., 2008, Mol. Cell. Biol. 28: 3995-4003). Ці дослідження показали, що "нокдаун" експресії LSD1 призводить до зниження проліферації ракових клітин. Крім того, LSD1 надмірно експресується в багатьох типах раку, які є незалежними від ядерного рецептора гормону. Такі пухлини включають ER-негативну пухлину молочної залози (J. Kirfel et al., 2010, Carcinogenesis 31: 512-520), дрібноклітинний рак легені, сечового міхура, голови і шиї, товстої кишки, серозну пухлину яєчника та ниркову пухлину Вільмса. Тому сильні селективні малі молекули-інгібітори LSD1 можуть бути корисні для лікування типів раку, які є залежними від ядерного рецептора гормону та/або незалежними від ядерного рецептора гормону.

Композиції та способи, представлені в даній заявці, потенційно можуть бути корисними для лікування раку, включаючи пухлини, як-от пухлини шкіри, молочної залози, головного мозку, цервікальні карциноми, тестикулярні карциноми і т.п. Конкретніше, типи раку, які можна лікувати композиціями та способами за даним винаходом, включають, але не обмежуються цим, такі типи пухлин, як астроцитні, молочної залози, цервікальні, колоректальні, ендометріальні, езофагеальні, гастральні, голови і шиї, гепатоцелюлярні, ларингеальні, легеневі, оральні, яєчників, передміхурової залози і щитовидної залози карциноми та саркоми. Конкретніше, ці сполуки потенційно можуть бути корисними для лікування пухлин: Сердечних: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдіоміосаркома, ліпосаркома), міксوما, рабдіоміома, фіброма, ліпома і тератома; Легені: бронхіогенна карцинома (сквамозноклітинна, недиференційована дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома; Шлунково-кишкових: стравоходу (сквамозноклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунку (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (дуктальна аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома); Сечостатевих шляхів: нирки (аденокарцинома, пухлина Вільмса (нефробластома), лімфома, лейкоз), сечового міхура й уретри (сквамозноклітинна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома), чоловічих статевих залоз (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератокарцинома, хондриокарцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома); Печінки: гепатома (гепатоцелюлярна карцинома), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома; Кістки: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна фіброгістіоцитома, хондросаркома, саркома Евінга, злоякісна лімфома (ретиккулярно-клітинна саркома), множинна міелома, злоякісна гігантоклітинна пухлина хордома, остеохрондрома (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеоїд-остеома й гігантоклітинні пухлини;

Нервової системи: черепа (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остоз), м'яких мозкових оболонок (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), головного мозку (астроцитома, медулобластома, гліома, епендіома, гермінома (пінеалома), мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини),  
 5 нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома спинного мозку); Гінекологічних: матки (ендометріальна карцинома), шийки матки (цервікальна карцинома, передпухлинна цервікальна дисплазія), яєчників (карцинома яєчників (серозна цистаденокарцинома, мукоїдна цистаденокарцинома, некласифікована карцинома), гранульозо-текаклітинні пухлини, Сертолі-Лейдига-клітинні пухлини, дисгермінома, злоякісна тератома), вульви (сквамозноклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (родоначально-клітинна карцинома, сквамозноклітинна карцинома, ботріюїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), фаллопієвих труб (карцинома); Гематологічних: крові (мієлогенний лейкоз (гострий та хронічний), гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома,  
 10 мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома (злоякісна лімфома); Шкіри: злоякісна меланома, базальноклітинна карцинома, сквамозноклітинна карцинома, саркома Капоші, синдроми диспластичного невуса, ліпома, ангіома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; та Надниркових залоз: нейробластома. Таким чином, термін "ракова клітина", використовуваний в даній заявці, включає клітину, уражену будь-яким з вказаних вище, або  
 20 родинних, станів.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



(I)

де

25  $R_1$  вибраний з групи, що включає:  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $-NSO_2Me$ ,  $-NSO_2Ph$ , арилалкокси,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл,  $-NC(O)R_a$ , 1-метил-1H-піразол-4-іл, гідроксил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, галоген, амід, аміно, заміщений аміно та  $-C(O)OR_a$ ;

$R_2$  являє собою водень або  $COOH$ ;

кожен  $R_3$  незалежно вибраний з групи, що включає: арил, гетероарил, водень,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $-SO_2R_a$ ,  $-NC(O)R_a$ ,  $-CH_2C(O)OR_a$ ,  $-C(O)OR_a$ ,  $-C(O)R_a$ ,  $-C(O)NR_aR_b$ , заміщений аміно, аміно,  
 30 сечовина, амід, сульфонамід, арилалкіл та гетероарилалкіл;

$R_a$  являє собою водень, феніл, фенілметил, 3,5-диметилізоксазол-4-іл, 1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіно або  $-NHPh$ ;

$R_b$  являє собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл; або

35 коли вони зв'язані з одним і тим самим атомом,  $R_a$  та  $R_b$  разом утворюють 5-або 6-членне гетероциклоалکیلне кільце;

$R_4$  являє собою  $C_1$ - $C_4$ алкіл, ацил,  $-C(O)CF_3$  або водень;

$W$  являє собою  $-(CH_2)_{1-4}$  або  $-CH(R_c)(CH_2)_{0-3}$ , де  $R_c$  являє собою  $CN$  або  $C_1$ - $C_4$ алкіл;

$Y$  являє собою  $N$  або  $C$ ;

40  $X$  являє собою  $N$  або  $C$ ;

$Z$  являє собою  $O$  або  $(CH_2)_q$ , де  $q$  має значення 0-2, коли  $q$  має значення 0,  $Z$  являє собою зв'язок;

$m$  має значення 0-3,  $n$  має значення 0-3;

за умови, що, коли  $Z$  являє собою  $O$ ,  $Y$  являє собою  $N$  і  $X$  являє собою  $C$ ;

45 також за умови, що, коли  $X$  являє собою  $C$ , щонайменше одна з  $R_3$  груп, зв'язаних з  $X$ , не є воднем;

або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які включають сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятні носії.

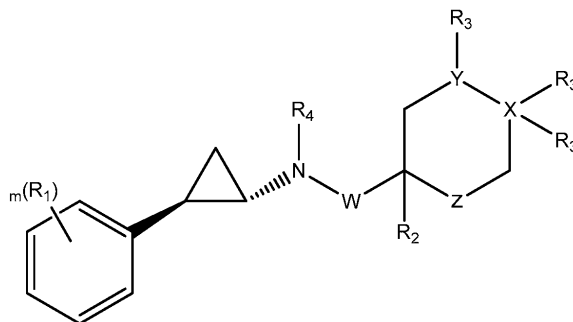
Даний винахід також відноситься до способів лікування раку, які включають введення ефективної кількості сполуки формули (I) людині, що потребує цього.

5 Даний винахід також відноситься до способів лікування раку, які включають спільне введення сполуки формули (I) та другої сполуки, яка відповідно являє собою протипухлинний засіб, людині, що потребує цього.

Даний винахід також відноситься до способів інгібування Лізин-специфічної деметилази 1 у людини, що потребує цього, які включають введення ефективної кількості сполуки формули (I).

10 Детальний опис винаходу

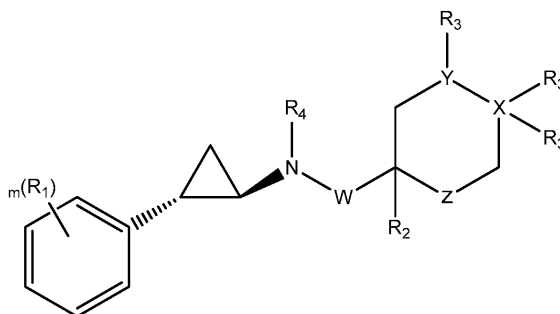
Даний винахід також відноситься до сполуки формули (II)



(II);

де,  $R_1$ - $R_4$ ,  $m$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $Z$  визначені відповідно до Формули (I); або її фармацевтично прийнятної солі.

15 Даний винахід також відноситься до сполуки формули (III)



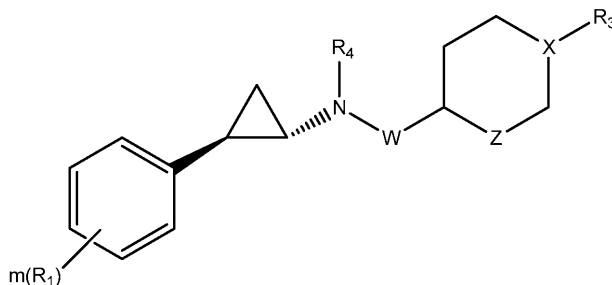
(III);

де,  $R_1$ - $R_4$ ,  $m$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $Z$  визначені відповідно до Формули (I); або її фармацевтично прийнятної солі.

20 Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з формул (I), (II) або (III), де  $Z$  являє собою  $CH$ ; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з формул (I), (II) або (III), де  $X$  являє собою  $C$ ,  $Y$  являє собою  $N$ , і  $Z$  являє собою  $O$ ; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки, представленій формулою (IV)



(IV);

де

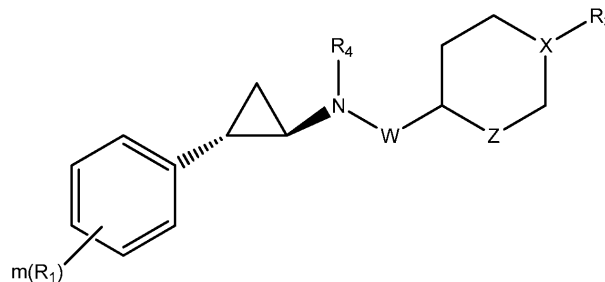
$Z$  являє собою  $(CH_2)_q$ , де  $q$  має значення 0-2, коли  $q$  має значення 0,  $Z$  являє собою зв'язок;

m має значення 0-3, переважно 0-1;

X являє собою C або N;

W, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> визначені відповідно до Формули (I); або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки, представлені формулою (V)



(V);

5

де

Z являє собою O або (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, де q має значення 0-2, коли q має значення 0, Z являє собою зв'язок;

m має значення 0-3, переважно 0-1;

10

X являє собою C або N;

W, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> визначені відповідно до Формули (I); або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (I), де одна, і лише одна, з двох R<sub>3</sub> груп, зв'язаних з X, являє собою водень.

15

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з представлених вище формул, де R<sub>4</sub> являє собою H, і X являє собою N; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з представлених вище формул, де R<sub>1</sub> являє собою F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл; або її фармацевтично прийнятної солі.

20

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з представлених вище формул, де m має значення 0; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з представлених вище формул, де кожен R<sub>3</sub> незалежно вибраний з групи, що включає: арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, де вказані арил і гетероарил, кожен, необов'язково заміщені 1-3 групами, вибраними з групи, що включає: -COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, -C(O)O C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, галоген, CN, тетразоліл, -NSO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Me, -C(O)N(CH<sub>2</sub>)OH, -C(O)NSO<sub>2</sub>Me, -OCH<sub>2</sub>COOH; або її фармацевтично прийнятної солі.

25

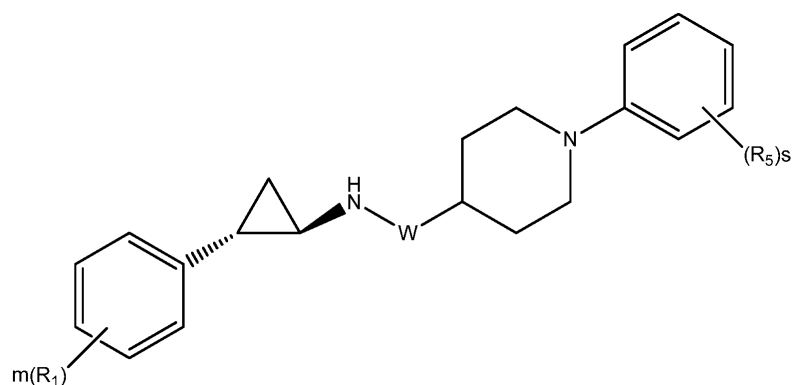
Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з представлених вище формул, де кожен R<sub>3</sub> незалежно вибраний з групи, що включає: водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NC(O)R<sub>a</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>a</sub>, -C(O)OR<sub>a</sub>-C(O)R<sub>a</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, заміщений аміно, аміно, сечовина, амід, сульфонамід, арилалкіл і гетероарилалкіл, де R<sub>a</sub> являє собою феніл, фенілметил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно або -NHPh; R<sub>b</sub> являє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, або коли вони зв'язані з одним і тим самим атомом, R<sub>a</sub> і R<sub>b</sub> разом утворюють 5-або 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, де вказаний феніл може бути заміщений однією-трьма групами, вибраними з групи, що включає: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, галоген та COOH; або її фармацевтично прийнятної солі.

30

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до Формули (I), (II) або (III), де кожен R<sub>3</sub> незалежно вибраний з групи, що включає: водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NC(O)R<sub>a</sub>, -C(O)OR<sub>a</sub>-C(O)R<sub>a</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, заміщений аміно, аміно, сечовина, амід, сульфонамід, арилалкіл та гетероарилалкіл, де R<sub>a</sub> являє собою феніл, фенілметил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно або -NHPh; R<sub>b</sub> являє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл; або її фармацевтично прийнятної солі.

40

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (VI):



(VI);

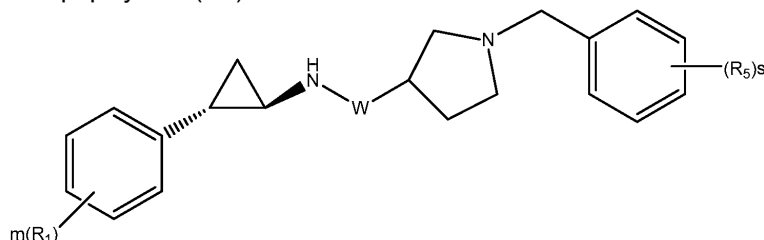
де

$R_1$  та  $W$  мають значення, визначені у Формулі (I);

$s$  має значення 1-2;  $m$  має значення 0-1;

5 кожен  $R_5$  незалежно вибраний з групи, що включає:  $-\text{COOH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси,  $-\text{C(O)OC}_1\text{-C}_4$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, галоген,  $\text{CN}$ , тетразоліл,  $-\text{NSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{C(O)N(CH}_2\text{)OH}$ ,  $-\text{C(O)NSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки відповідно до будь-якої з формул (I), (II) або (III), яка представлена формулою (VII):



(VII);

де

$R_1$  та  $W$  мають значення, визначені у Формулі (I);

$s$  має значення 1-2;  $m$  має значення 0-1;

15 кожен  $R_5$  незалежно вибраний з групи, що включає:  $-\text{COOH}$ , алкокси,  $-\text{C(O)OC}_1\text{-C}_4$ алкіл,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, галоген,  $\text{CN}$ , тетразоліл,  $-\text{NSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{C(O)N(CH}_2\text{)OH}$ ,  $-\text{C(O)NSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ; або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (VI) або (VII), де  $R_5$  являє собою  $-\text{COOH}$ .

Даний винахід також відноситься до будь-якої, або до будь-якої підгрупи, з наступних сполук:

- 20 1,1-Диметилетил 4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}-метил)-1-піперидинкарбоксилат;  
 1,1-Диметилетил 4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилат;  
 1,1-Диметилетил 4-({[(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилат;  
 [транс-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін;  
 25 [(1S,2R)-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін;  
 [(1R,2S)-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін;  
 транс-N-(Циклогексилметил)-2-фенілциклопропанамін;  
 [транс-2-Фенілциклопропіл]{[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил}амін;  
 1,1-Диметилетил [транс-4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)циклогексил]карбамат;  
 30 транс-4-({[транс-2-Фенілциклопропіл]аміно}метил)циклогексанамін;  
 2-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанол;  
 N-Феніл-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід;  
 Феніл(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метанон;  
 1-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанон;  
 35 [транс-2-Фенілциклопропіл](3-піперидинілметил)амін;  
 N-(транс-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід;  
 Бензил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат;  
 4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин;

[(1-Метил-4-піперидиніл)метил][транс-2-фенілциклопропіл]амін;  
 1,1-Диметилетил 4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)гексагідро-1Н-азепін-1-  
 карбоксилат; або її фармацевтично прийнятної солі.  
 N-(Гексагідро-1Н-азепін-4-ілметил)-транс-2-фенілциклопропанамін;  
 5 [транс-2-Фенілциклопропіл][2-(4-піперидиніл)етил]амін;  
 [транс-2-Фенілциклопропіл][1-(4-піперидиніл)етил]амін;  
 N-(2-Морфолінілметил)-транс-2-фенілциклопропанамін;  
 4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;  
 2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)оцтова кислота;  
 10 4-(((3R)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піролідиніл]метил)бензойна кислота;  
 4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піролідиніл]метил)бензойна кислота;  
 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;  
 4-{3-[4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидиніл]пропіл}бензойна кислота;  
 транс-N-((1-Ізопропілпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 15 транс-N-((1-(2-Метоксіетил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-2-Феніл-N-((1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)метил)циклопропанамін;  
 транс-N-((1-(2-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 1,1-Біс(2-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ій хлорид;  
 транс-N-((1-(3-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 20 1,1-Біс(3-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ій хлорид;  
 транс-N-((1-(4-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 1,1-Біс(4-Фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ій хлорид;  
 транс-N-((1-(2,4-Дифторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 1,1-Біс(2,4-дифторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ій  
 25 бромід;  
 Етил 4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат;  
 транс-N-((1-(4-(Метилсульфоніл)бензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 1-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутан-2-ол;  
 2-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензонітрил;  
 30 транс-2-Феніл-N-((1-(2-(трифторметил)бензил)піперидин-4-іл)метил)циклопропанамін;  
 транс-N-((1-((5-Метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-N-((1-((1Н-Піразол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-N-((1-Етилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 35 Діетил (3-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)фосфонат;  
 Діетил ((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)фосфонат;  
 3-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова кислота;  
 4-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутанова кислота;  
 N-(4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)ацетамід;  
 4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-  
 40 1(3Н)-ол;  
 5-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-  
 1(3Н)-ол;  
 4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)боронова  
 кислота;  
 45 2-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;  
 3-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(4-Бромфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 50 кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(4-(Трифторметил)феніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-  
 іл)метил)бензойна кислота;  
 55 4-((4-(((транс-2-(3,4-Диметоксифеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-  
 іл)метил)бензойна кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(4-Ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 4-((4-(((транс-2-(4-Бензамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 60 кислота;



- 1,1-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ій йодид;  
 транс-2-Феніл-N-((1-фенілпіперидин-4-іл)метил)циклопропанамін;  
 Етил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат;  
 транс-4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-  
 5 іл)метил)циклогексанкарбонова кислота;  
 3-(4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова кислота;  
 транс-N,N-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанамін;  
 N-(транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)ацетамід;  
 N-(транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)бензамід;  
 10 4-(((транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)аміно)метил)бензойна  
 кислота;  
 4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин;  
 транс-N-Метил-2-феніл-N-(2-(піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 транс-N-Метил-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 15 транс-N-(1-Циклогексилетил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-Метил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбоксилат;  
 транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота;  
 транс-4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил) циклогексанкарбонова кислота;  
 4-(((транс-2-(4-Бензамідофеніл) циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота;  
 20 4-(((транс-2-(4-Ацетамідофеніл) циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота;  
 транс-2-(3-Фтор-2-метоксифеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін;  
 транс-2-(2-(бензилокси)-3-фторфеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін;  
 транс-2-(3,5-дифторфеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін;  
 транс-2-(2,5-дифторфеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін;  
 25 N-(4-((транс)-2-(Піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)ацетамід;  
 N-(4-((транс)-2-(піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)метансульфонамід;  
 N-(4-((транс)-2-(піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)бензолсульфонамід;  
 N-(4-((транс)-2-(піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)бензамід;  
 (транс)-N-((1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 30 N-етил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід;  
 N-циклопропіл-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід;  
 N,N-диметил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід;  
 4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)(піролідин-1-іл)метанон;  
 транс-N-((1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 35 транс-N-((1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-N-((1-((3,5-диметилізоксазол-4-іл)сульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-  
 фенілциклопропанамін;  
 транс-N-((1-((1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)-сульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-  
 фенілциклопропанамін;  
 40 (транс)-N-(2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанамін;  
 (транс)-2-Феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 6-(4-(2-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)етил)-піперидин-1-іл)нікотинова кислота;  
 транс-2-феніл-N-(2-(1-(піридин-4-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 транс-2-феніл-N-(2-(1-(піримідин-4-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 45 транс-2-феніл-N-(2-(1-фенілпіперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 транс-2-феніл-N-(2-(1-(піридин-3-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 транс-2-феніл-N-(2-(1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін;  
 транс-N-(2-(1-(2-метоксietил)піперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанамін;  
 транс-N-(2-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанамін;  
 50 3-Ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)-аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 2-фтор-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 3-фтор-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 55 кислота;  
 3-хлор-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;  
 3-метокси-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна  
 кислота;

2-хлор-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;

4-(3-(4-(Ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота;

5 4-(3-[4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]-1-піперидиніл]пропіл)бензойна кислота;

4-(4-(4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойна кислота;

4-(4-(4-(Ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойна кислота;

4-(2-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етил)бензойна кислота;

10 4-(2-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етил)бензойна кислота;

6-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойна кислота;

6-((4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойна кислота;

(транс)-N-((1-(4-(1H-Тетразол-5-іл)бензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;

2-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамідо)оцтова

15 кислота;

N-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-

іл)метил)феніл)метансульфонамід;

(транс)-N-((1-(3-(1H-Тетразол-5-іл)пропіл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін;

4-((4-(2-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота;

20 2,2-Диметил-3-(4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова

кислота;

6-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)нікотинова кислота;

2-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)оцтова

кислота;

25 2-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)оксазол-4-карбонова

кислота;

2-(4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)фенокси)оцтова

кислота;

N-(Метилсульфоніл)-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-

30 іл)метил)бензамід;

4-((4-(((транс)-2-(4-Йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна

кислота;

4-((транс)-2-(((1-Бензилпіперидин-4-іл)метил)аміно)циклопропіл)бензойна кислота;

4-((4-(((транс)-2-(4-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-

35 іл)метил)бензойна кислота;

4-((4-(((транс)-2-(4-Циклопропілфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-

іл)метил)бензойна кислота;

1-Метил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

40 1-Бензил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота;

2-Хлор-4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна

кислота;

3-(3-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота;

4-(3-(2-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)морфоліно)пропіл)бензойна кислота;

45 4-((2-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)морфоліно)метил)бензойна кислота;

3-(3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піролідин-1-іл)пропанова кислота;

2-(4-((4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)оцтова

кислота; та

3-((R)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піролідин-1-іл)пропанова кислота; або

50 фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Даний винахід також відноситься до сполук, які представлені як приклади в Експериментальному розділі.

Типово, але не абсолютно, солі за даним винаходом являють собою фармацевтично прийнятні солі. Солі, які охоплюються терміном "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до

55 нетоксичних солей сполук за даним винаходом. Солі сполук за даним винаходом можуть включати кислотно-адитивні солі. Як правило, солі одержують з фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот. Конкретніші приклади відповідних кислотних солей включають

солі малеїнової, хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, фосфорної, азотної, перхлорної, фумарової, оцтової, пропіонової, бурштинової, гліколевої, мурашиної, молочної,

60 алеїнової, винної, лимонної, пальмової, маленової, гідроксималеїнової, фенілоцтової,

глутамінової, бензойної, саліцилової, фумарової, толуолсульфонової, метансульфонової (мезилат), нафталін-2-сульфонової, бензолсульфонової, гідроксинафтоїної, йодистоводневої, яблучної, тероевої, дубильної кислоти і т.п.

Інші репрезентативні солі включають ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, едетат кальцію, камсилат, карбонат, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едисилат, естолат, есилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, монокалій малеат, муцинат, напсилат, нітрат, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодид та валерат.

Сполука формули (I) або її сіль може існувати в стереоізомерних формах (наприклад, вона містить один або декілька асиметричних вуглецевих атомів). Індивідуальні стереоізомери (енантіомери і діастереомери) та їх суміші включені в обсяг даного винаходу. Винахід також охоплює індивідуальні ізомери сполуки або солі, представлених формулою (I), у вигляді сумішей з їх ізомерами, в яких один або декілька хіральних центрів є інвертованими. Так само, повинно бути зрозуміло, що сполука або сіль формули (I) може існувати в таутомерних формах, відмінних від тих, які показані у формулах, і вони також включені в обсяг даного винаходу. Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації і підгрупи конкретних груп, визначених в даній заявці вище. Обсяг даного винаходу включає суміші стереоізомерів, а також очищені енантіомери або енантіомерно/діастереомерно збагачені суміші. Також включені в обсяг даного винаходу індивідуальні ізомери сполуки, представленої формулою (I), а також будь-які їх повністю або частково врівноважені суміші. Даний винахід також включає індивідуальні ізомери сполуки або солі, представлених формулою (I), а також суміші з їх ізомерами, в яких один або декілька хіральних центрів є інвертованими. Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає всі комбінації і підгрупи конкретних груп, визначених в даній заявці вище.

#### Визначення

Терміни використовуються в обсязі їх загальноприйнятого значення. Наступні визначення представлені для уточнення, але не для обмеження, термінів, які визначені.

Як використовується в даній заявці, термін "алкіл" (або "алкілен") відноситься до алкілу, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що переважно містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, який може бути незаміщеним або заміщеним, насиченим або ненасиченим з багатократним заміщенням, переважно 1-3. Відповідні замісники вибрані з групи, що включає: галоген, аміно, заміщений аміно, сечовина, ціано, гідроксил, метокси, етокси, метилтію, етилтію, метилсульфоніл, етилсульфоніл, фосфонат, амідосульфеніл, карбонова кислота, ефір карбонової кислоти, карбоксамід, тетразоліл та амінокарбоніл. Приклади "алкілу", як використовується в даній заявці, включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, трет-бутил, ізопентил, н-пентил та подібні, а також їх заміщені варіанти.

Як використовується в даній заявці, термін "циклоалкіл" відноситься до незаміщеного або заміщеного моно- або поліциклічного неароматичного насиченого кільця, яке необов'язково включає алкіленовий лінкер, через який циклоалкіл може бути приєднаний. Приклади "циклоалкільних" груп включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні, а також їх заміщені варіанти.

Як використовується в даній заявці, термін "алкокси" відноситься до групи  $-OR_a$ , де  $R_a$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_4$  алкіл або незаміщений  $C_3$ - $C_7$  циклоалкіл, як визначено вище.

Як використовується в даній заявці, термін "заміщений аміно" означає  $-NR'R''$ , де кожен  $R'$  та  $R''$  незалежно вибраний з групи, що включає водень, незаміщений  $C_1$ - $C_6$  алкіл, ацил, незаміщений  $C_3$ - $C_7$  циклоалкіл, де щонайменше один з  $R'$  та  $R''$  не є воднем. Приклади заміщеного аміно включають, але не обмежуються цим, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно та циклоалкіламіно.

Як використовується в даній заявці, термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" або "гетероциклоалкіл" відноситься до незаміщеної та заміщеної моно- або поліциклічної неароматичної кільцевої системи, що містить один або декілька гетероатомів. Переважні гетероатоми включають N, O та S, включаючи N-оксиди, оксиди сірки, а також діоксиди. Переважне кільце є трьох-восьми-членним і є або повністю насиченим, або містить одну або декілька ступенів ненасиченості. Багатократні заміщення включені в дане визначення. Приклади "гетероциклічних" груп включають, але не обмежуються цим, тетрагідрофураніл, піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, азетидиніл, піперазиніл, піролідиноніл, піперазиноніл, піразолідиніл та їх різні таутомери, а також їх заміщені варіанти.

Як використовується в даній заявці, термін "арил", якщо не визначено інакше, означає ароматичну вуглеводневу кільцеву систему. Кільцева система може бути моноциклічною або конденсованою поліциклічною (наприклад, біциклічною, трициклічною і т.п.), заміщеною або незаміщеною. У різних варіантах утілення, моноциклічне арильне кільце являє собою C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> або C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> або C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, де вказані кількості атомів вуглецю відносяться до кількості атомів вуглецю, які утворюють кільцеву систему. C<sub>6</sub> кільцева система, тобто фенільне кільце, являє собою відповідну арильну групу. У різних варіантах втілення, поліциклічне кільце являє собою біциклічну арильну групу, де відповідні біциклічні арильні групи являють собою C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> або C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>. Нафтильне кільце, яке містить 10 атомів вуглецю, являє собою відповідну поліциклічну арильну групу. Відповідні замісники для арилу описані у визначенні "необов'язково заміщений".

Як використовується в даній заявці, термін "гетероарил", якщо не визначено інакше, означає ароматичну кільцеву систему, що містить атом(атоми) вуглецю і щонайменше один гетероатом. Гетероарил може бути моноциклічним або поліциклічним, заміщеним або незаміщеним. Моноциклічна гетероарильна група може містити від 1 до 4 гетероатомів у кільці, тоді як поліциклічний гетероарил може містити від 1 до 10 гетероатомів. Поліциклічне гетероарильне кільце може містити конденсовані, спіро або місточкові сполуки кілець, наприклад, біциклічний гетероарил являє собою поліциклічний гетероарил. Біциклічні гетероарильні кільця можуть містити від 8 до 12 атомних членів. Моноциклічні гетероарильні кільця можуть містити від 5 до 8 атомних членів (вуглецевих та гетероатомів). Приклади гетероарильних груп включають: бензофуран, бензотіофен, фуран, імідазол, індол, ізотіазол, оксазол, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, хінолін, хіназолін, хіноксалін, тіазол, гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол і тіофен. Відповідні замісники для гетероарилу описані у визначенні "необов'язково заміщений".

Як використовується в даній заявці, термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Як використовується в даній заявці, термін "ацил" відноситься до групи -C(O)Rb, де Rb являє собою незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, незаміщений C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або незаміщений C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>гетероцикліл, кожен з яких має значення, визначене в даній заявці.

Як використовується в даній заявці, термін "арилокси" відноситься до групи -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіларил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, як правило, є незаміщеним, наприклад, фенілметокси, нафтилметокси.

Як використовується в даній заявці, термін "арилалкіл" відноситься до групи -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіларил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, як правило, є незаміщеним, наприклад, фенілметил, нафтилметил.

Як використовується в даній заявці, термін "гетероарилалкіл" відноситься до групи -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілгетероарил, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, відповідно, є незаміщеним; наприклад, піридинілметил.

Як використовується в даній заявці, термін "необов'язково" означає, що далі описувана подія(події) може відбуватися або не відбуватися, і включає як подію(події), яка відбувається, так і подію(події), яка не відбувається.

Як використовується в даній заявці, якщо не визначено інакше, фраза "необов'язково заміщений", "заміщений" або її варіанти означає необов'язкове заміщення, включаючи декілька ступенів заміщення, одним або декількома замісниками, переважно одним-трьома, переважніше одним-двома. Цю фразу не слід інтерпретувати як дублюючу заміщення, які описані і показані в даній заявці. Приклади необов'язкових груп замісників включають ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, карбонову кислоту, боронову кислоту, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл, ціано, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкіл, гідроксил, оксо, амід, сульфамід, сечовину, аміно, заміщений аміно, ациламіно, фенілкарбоніл, діалкіламіносульфонамід, морфоліно, сульфонамід, тіосечовину, тетразоліл та нітро.

Винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну композицію (також вказану як фармацевтичний склад), що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, та один або декілька ексципієнтів (також називані у фармацевтиці носіями та/або розчинниками). Ексципієнти є прийнятними в тому сенсі, що вони є сумісними з іншими інгредієнтами композиції і не є шкідливими для реципієнта (тобто пацієнта).

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, забезпечується спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування (або об'єднання) сполуки формули (I) або її солі зі щонайменше одним ексципієнтом.

Сполуки формули I або їх солі, включаючи фармацевтично прийнятні солі, можуть існувати в твердій або рідкій формі. У твердому стані сполуки за даним винаходом можуть існувати в кристалічній або не-кристалічній формі або у вигляді їх суміші. Що стосується сполук за даним винаходом, які знаходяться в кристалічній формі, досвідченому фахівцеві повинно бути зрозуміло, що можуть бути утворені фармацевтично прийнятні сольвати, де молекули розчинника включені в кристалічну решітку в процесі кристалізації. Сольвати, де розчинником є

вода, яка включена в кристалічну решітку, типово називають "гідратами." Гідрати включають стехіометричні гідрати, а також композиції, що містять достатні для розчинення кількості води. Винахід включає всі такі сольвати.

#### Фармацевтичні композиції

5 Фармацевтичні композиції можуть бути в одиничній дозованій формі, що містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта на одиничну дозу. Така одинична доза може містити терапевтично ефективну дозу сполуки формули (I) або її солі, або частину терапевтично ефективної дози, так щоб множинні одиничні дозовані форми можна було вводити через певний час для досягнення бажаної терапевтично ефективної дози. Переважні композиції, що містять

10 одиничні дози, являють собою такі, які містять добову дозу або суб-дозу, вказані в даній заявці вище, або їх відповідну частину, активного інгредієнта. Крім того, такі фармацевтичні композиції можна одержати будь-яким способом, добре відомим у фармацевтиці.

Фармацевтичні композиції можуть бути адаптовані для введення будь-яким відповідним шляхом, наприклад, пероральним (включаючи букальний або сублінгвальним), ректальним,

15 назальним, місцевим (включаючи букальний, сублінгвальний або черезшкірний), вагінальним або парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або внутрішньошкірний) шляхом. Такі композиції можна одержати будь-яким способом, відомим у фармацевтиці, наприклад, шляхом приведення активного інгредієнта в асоціацію з ексципієнтом(ексципієнтами).

20 Коли вони адаптовані для перорального введення, фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді дискретних одиниць, як-от таблетки або капсули; порошоків або гранул; розчинів або суспензій у водних або не-водних рідинах; харчових піноподібних продуктів або збитих мас; рідких емульсій масло-у-воді або рідких емульсій вода-у-маслі. Сполука або її сіль за даним винаходом або фармацевтична композиція за даним винаходом також можуть бути включені в

25 композиції льодяників, накладуваних на язик пластинок та/або смужок для введення у вигляді "швидкорозчинного" лікарського засобу.

Наприклад, для перорального введення у формі таблетки або капсули, активний лікарський компонент можна об'єднати з пероральним нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і т.п. Порошки або гранули одержують шляхом

30 подрібнення сполуки до відповідних тонкодисперсних часток і змішування з подібним чином подрібненим фармацевтичним носієм, таким як харчовий вуглевод, наприклад, крохмаль або маніт. Також можуть бути присутніми віддушки, консерванти, диспергуючі речовини та фарбники.

Капсули виготовляють шляхом одержання порошкоподібної суміші, як описано вище, і

35 вміщення її в сформовані желатинові або не-желатинові оболонки. Агенти ковзання й лубриканти, як-от колоїдний діоксид кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, твердий поліетиленгліколь, можуть бути додані до порошкоподібної суміші перед процедурою вміщення її в капсули. Дезінтегруючі або солубілізуючі речовини, як-от агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію, також можуть бути додані для поліпшення доступності лікарського засобу при

40 прийомі капсул.

Крім того, коли це є бажаним або необхідним, відповідні сполучні, лубриканти, дезінтегруючі агенти та фарбники також можуть бути включені в суміш. Відповідні сполучні включають

45 крохмаль, желатин, природні цукру, як-от глюкоза або бета-лактоза, цукристі речовини з кукурудзи, природні і синтетичні смоли, як-от аравійська камедь, трагакант, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски і т.п. Лубриканти, використовувані в цих дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Дезінтегранти включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і т.п.

Одержання таблеток включає, наприклад, одержання порошкоподібної суміші,

50 гранулювання або грудкування зерен, додавання лубриканта і дезінтегранта та пресування в таблетки. Порошкоподібну суміш одержують шляхом змішування сполуки, відповідно подрібненої, з розчинником або основою, як описано вище, і необов'язково зі сполучною речовиною, як-от карбоксиметилцелюлоза та альгінат, желатин або полівінілпіролідон, що уповільнює розчинення, як-от парафін, прискорювачем всмоктування, як-от четвертинна сіль, та/або агентом абсорбції, як-от бентоніт, каолін або дикальцій фосфат. Порошкоподібну суміш можна гранулювати шляхом змочування сполучного, як-от сироп, крохмальна паста, клейка речовина з акації або розчини целюлозних або полімерних речовин, та пропускаючи через сито. Як альтернатива гранулюванню, порошкоподібну суміш можна пропустити через машину для таблетування, і в результаті неправильно сформовані грудочки розбиваються на гранули.

60 Гранули можна змастити для запобігання їх прилипанню до таблетувального пресу шляхом

додавання стеаринової кислоти, стеаратної солі, тальку або мінерального масла. Змащену суміш потім пресують в таблетки. Сполуку або сіль за даним винаходом також можна об'єднати з вільно текучим інертним носієм і пресувати в таблетки безпосередньо, без використання стадій гранулювання або грудкування зерен. Може бути забезпечене світле непрозоре захисне покриття, що складається з ізолюючого прошарку з шелаку, покриття з цукру або полімерних речовин та глянцевого покриття з воску. До цих покриттів можна додати фарбники, щоб помітити різні дози.

Пероральні рідини, як-от розчини, сиропи й еліксири, можна одержати в одиничній дозованій формі, щоб дана кількість містила заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта. Сиропи можна одержати шляхом розчинення сполуки або її солі за даним винаходом у відповідним чином ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири одержують шляхом використання нетоксичного спиртового носія. Суспензії можна одержати шляхом диспергування сполуки або солі за даним винаходом в нетоксичному носіїві. Солюбілізатори та емульгатори, як-от етоксильовані ізостеарилові спирти та ефіри поліоксіетиленсорбіту, консерванти, віддушки, як-от масло перцевої м'яти, природні підсолоджувачі, сахарин або інші штучні підсолоджувачі, і подібні речовини також можуть бути додані.

Якщо це є відповідним, композиції одиничних доз для перорального введення можуть бути мікроінкапсульованими. Композицію також можна одержати для пролонгування або уповільнення вивільнення, наприклад, з використанням покриття або вміщення дрібних часток речовини в оболонки з полімерів, воску або т.п.

У даному винаході, таблетки й капсули є переважними для доставки фармацевтичної композиції.

Як використовується в даній заявці, термін "лікування" включає профілактику і відноситься до полегшення вказаного стану, усунення або зменшення тяжкості одного або декількох симптомів стану, уповільнення або усунення прогресування стану і профілактики або відстрочення рецидиву стану у пацієнта або суб'єкта, в якого раніше мало місце або було діагностовано такий стан. Профілактику (або запобігання або відстрочення початку розвитку захворювання) типово здійснюють шляхом введення лікарського засобу таким самим або подібним чином, як пацієнтові, в якого відбувається розвиток захворювання або стану.

Даний винахід забезпечує потенційне лікування ссавця, зокрема, людини, що страждає від хворобливих станів, які є мішенню для сполук за даним винаходом. Таке лікування включає стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі вказаному ссавцеві, зокрема, людині. Лікування також може включати стадію введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її сіль, вказаному ссавцеві, зокрема, людині.

Як використовується в даній заявці, термін "ефективна кількість" означає таку кількість лікарського засобу або фармацевтичного засобу, яка викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, якої добивається, наприклад, дослідник або клініцист.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, в порівнянні з відповідним суб'єктом, який не приймав таку кількість, приводить до покращеного лікування, загоєння, профілактики або зменшення інтенсивності симптомів захворювання, розладу або побічного ефекту, або зниження швидкості розвитку захворювання або розладу. Термін також охоплює кількості, ефективні для посилення нормальної фізіологічної функції. Для застосування в терапії, терапевтично ефективні кількості сполуки формули (I), а також її солей можна вводити окремо у вигляді хімічної речовини. Крім того, активний інгредієнт може бути представлений у вигляді фармацевтичної композиції.

Хоча при застосуванні в терапії можливе окреме введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі у вигляді хімічної речовини, типово вона представлена у вигляді активного інгредієнта фармацевтичної композиції або складу.

Точна терапевтично ефективна кількість сполуки або її солі за даним винаходом залежить від різних чинників, включаючи, але не обмежуючись цим, вік та масу тіла суб'єкта (пацієнта), що піддається лікуванню, конкретний розлад, що вимагає лікування, і його тяжкість, природу фармацевтичної композиції/складу і шлях введення, і, зрештою, залежить від думки лікаря або ветеринара. Типово, сполука формули (I) або її сіль застосовують для лікування у межах від близько 0,01 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта (пацієнта, ссавця) в день, і типовіше в межах від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла в день. Прийнятні добові дози можуть складати від близько 1 до близько 1000 мг/день, і переважно від біля від 1 до близько 100 мг/день. Цю кількість можна вводити у вигляді разової добової дози або у вигляді декількох (наприклад, двох, трьох, чотирьох, п'яти або більш) дрібних доз протягом дня, щоб загальна добова доза була такою ж.

Ефективну кількість солі такої сполуки можна визначити у вигляді пропорції ефективної кількості сполуки формули (I) *per se*. Подібні дози мають бути відповідними для лікування (включаючи профілактику) інших станів, які описані в даній заявці як такі, що підлягають лікуванню. Як правило, визначення відповідних для введення доз може легко визначити фахівець в галузі

5 медицини або фармацевтики.

#### Комбінації

Коли сполуку формули (I) вводять для лікування раку, термін "спільне введення" та його похідні, як використовується в даній заявці, означає або одночасне введення, або будь-який спосіб роздільного послідовного введення інгібучої LSD1 сполуки, описаної в даній заявці, і

10 додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів, відомих як корисні для лікування раку, включаючи хіміотерапію та променеву терапію. Термін "додатковий активний інгредієнт або інгредієнти", як він використовується в даній заявці, включає будь-яку сполуку або терапевтичний засіб, відомий як такий, що має, або який демонструє, корисні властивості при

15 введенні пацієнтові, що потребує лікування раку. Переважно, якщо введення не є одночасним, сполуки вводять з дуже невеликим інтервалом часу між введенням кожного з них. Крім того, не має значення в одній і тій самій лікарській формі вводять сполуки чи ні, наприклад, одну сполуку можна вводити місцевим шляхом, а іншу сполуку можна вводити перорально.

Типово, будь-який протипухлинний засіб, який має активність проти чутливої до лікування пухлини, що підлягає лікуванню, можна використовувати в даному винаході для спільного

20 введення для лікування раку. Приклади таких засобів можна знайти в *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець в даній галузі має бути зрозуміле, які комбінації засобів будуть корисними, на підставі конкретних характеристик лікарських засобів та конкретного типу раку. Типові протипухлинні засоби, корисні в даному винаході, включають, але

25 не обмежуються цим, засоби проти мікротрубочок, як-от дитерпеноїди та алкалоїди барвінку; платинові координаційні комплекси; алкілувальні засоби, як-от азотні іприти, оксазафосфорини, алкілсульфонати, нітрососечовини та триазени; антибіотики, як-от антрацикліни, актиноміцини і блеомицини; інгібітори топоізомерази II, як-от епіподофілотоксини; антиметаболіти, як-от пуринові та піримідинові аналоги й анти-фолатні сполуки; інгібітори топоізомерази I, як-от

30 камптотецини; гормони й гормональні аналоги; інгібітори шляху сигнальної трансдукції; інгібітори зв'язаних з ангіогенезом не-рецепторних тирозинкіназ; імунотерапевтичні засоби; проапоптичні засоби; і інгібітори передачі сигналів клітинного циклу.

Прикладами додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів для застосування в комбінації або для спільного введення із інгібуючими LSD1 сполуками за даним винаходом є

35 хіміотерапевтичні засоби.

Засоби проти мікротрубочок або антимітотичні засоби являють собою фаза-специфічні засоби, активні проти мікротрубочок пухлинних клітин у фазі M або мітозу клітинного циклу. Приклади засобів проти мікротрубочок включають, але не обмежуються цим, дитерпеноїди та алкалоїди барвінку.

Дитерпеноїди, які виділяють з природних джерел, є фаза-специфічними протираковими

40 засобами, які діють в G2/M фазах клітинного циклу. Вважається, що дитерпеноїди стабілізують  $\beta$ -тубулінову субодиницю мікротрубочок шляхом зв'язування з цим білком. Потім виявляється, що розупорядкування структури білка інгібується, при цьому мітоз зупиняється і відбувається клітинна загибель. Приклади дитерпеноїдів включають, але не обмежуються цим, паклітаксел та його аналог доцетаксел.

45

Паклітаксел, 5 $\beta$ ,20-епокси-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -гекса-гідрокситакс-11-ен-9-он 4,10-діацетат 2-бензоат 13-ефір з (2R,3S)-N-бензоїл-3-фенілізосерином; являють собою природний дитерпеновий продукт, виділений з тихоокеанського тисового дерева *Taxus brevifolia*, і є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій TAXOL®. Він є членом таксанового

50 сімейства терпенів. Він був спочатку виділений в 1971 році, Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), де його структура була охарактеризована хімічними методами і методами рентгенівської кристалографії. Один механізм його активності відноситься до здатності паклітаксела зв'язуватися з тубуліном з інгібуванням, таким чином, зростання ракових клітин. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Огляд синтезу і протиракової активності деяких похідних паклітаксела см.: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, озглавленому "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

55

Паклітаксел схвалений для клінічного застосування для лікування резистентного раку

60 яєчників у США (Markman et al., *Yale Journal of Biology & Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al.,

Ann. Intern. Med., 111:273,1989) і для лікування раку молочної залози (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991). Він є потенційним кандидатом для лікування пухлин у шкірі (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) і карцином голови та шиї (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Сполука також демонструє потенціал для лікування полікістозного захворювання нирок (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), раку легені та малярії. Лікування пацієнтів паклітакселом приводить до супресії кісткового мозку (різні клітинні лінії, Ignoff, R.J. et. al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998), пов'язаної з тривалістю введення вище порогової концентрації (50 нМ) (Kearns, CM. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p, 16-23, 1995).

Доцетаксел (2R,3S)-N-карбокси-3-фенілізосерин, N-трет-бутиловий ефір, 13-ефір з 5 $\beta$ -20-епокси-1,2 $\alpha$ ,4,7,10,13 $\alpha$ -гексагідрокситакс-11-ен-9-он 4-ацетат 2-бензоат, тригідрат; є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій як TAXOTERE®. Доцетаксел показаний для лікування раку молочної залози. Доцетаксел являє собою напівсинтетичне похідне паклітакселу (див. вище), одержане з використанням природного попередника, 10-деацетил-бакатину III, екстраговане з голок європейського тисового дерева. Дозо-обмежуючою токсичністю доцетаксела є нейтропенія.

Алкалоїди барвінку є фаза-специфічними протипухлинними засобами, виділеними з рослини барвінку. Алкалоїди барвінку діють на М фазу (мітоз) клітинного циклу шляхом зв'язання специфічним чином з тубуліном. Відповідно, зв'язана молекула тубуліну нездатна полімеризуватися у мікротрубочки. Вважається, що мітоз зупиняється в метафазі з подальшою клітинною загибеллю. Приклади алкалоїдів барвінку включають, але не обмежуються цим, вінбластин, вінкрисдин та вінорелбін.

Вінбластин, вінкалейкобластин сульфат, є комерційно доступним як VELBAN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Хоча він має можливе показання як допоміжне лікування різних солідних пухлин, переважно він показаний для лікування тестикулярного раку і різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна; і лімфоцитарних і гістіоцитарних лімфом. Мієлосупресія є дозо-обмежуючим побічним ефектом вінбластину.

Вінкрисдин, вінкалейкобластин, 22-оксо-, сульфат, є комерційно доступним як ONCOVIN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Вінкрисдин показаний для лікування гострих лейкозів і також знайшов застосування у схемах лікування ходжкінської та неходжкінської злоякісних лімфом. Алопеція і неврологічні ефекти є найчастішими побічними ефектами вінкрисдину та у меншій мірі виникають ефекти мієлосупресії та запалення шлунково-кишкових слизових оболонок.

Вінорелбін, 3',4'-дидегідро-4'-дезоксид-С'-норвінкалейкобластин [R-(R\*,R\*)-2,3-дигідроксибутандіоат (1:2)(сіль)], є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій вінорелбіну тартрата (NAVELBINE®), являють собою напівсинтетичний алкалоїд барвінку. Вінорелбін показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, як-от цисплатин, для лікування різних солідних пухлин, зокрема, недрібноклітинного раку легені, прогресуючого раку молочної залози та гормон-резистентного раку передміхурової залози. Мієлосупресія є найчастішим дозо-обмежуючим побічним ефектом вінорелбіну.

Платинові координаційні комплекси являють собою не-фаза-специфічні протиракові засоби, які взаємодіють з ДНК. Платинові комплекси проникають у пухлинні клітини, піддаються гідратуванню і утворюють інтра- та інтерланцюжкові поперечні зв'язки з ДНК, викликаючи несприятливі біологічні ефекти для пухлини. Приклади платинових координаційних комплексів включають, але не обмежуються цим, цисплатин та карбоплатин.

Цисплатин, цис-діаміндихлорплатина, є комерційно доступним як PLATINOL® у вигляді розчину для ін'єкцій. Цисплатин переважно показаний для лікування метастатичного тестикулярного раку та раку яєчників і прогресуючого раку сечового міхура. Основними дозо-обмежуючими побічними ефектами цисплатина є нефротоксичність, яку можна контролювати шляхом гідратації і діурезу, і ототоксичність.

Карбоплатин, платина, діамін [1,1-циклобутан-дикарбоксилат(2-)-0,0'], є комерційно доступним як PARAPLATIN® у вигляді розчину для ін'єкцій. Карбоплатин переважно показаний для першочергового й допоміжного лікування прогресуючої карциноми яєчників. Дозо-обмежуючою токсичністю карбоплатину є супресія кісткового мозку.

Алкілувальні засоби є не-фаза-специфічними протираковими засобами та сильними електрофілами. Типово, алкілувальні засоби утворюють ковалентні зв'язки, шляхом алкілювання, з ДНК через нуклеофільні групи молекули ДНК, як-от фосфатні, аміно, сульфгідрильні, гідроксильні, карбоксильні та імідазольні групи. Таке алкілювання руйнує функцію нуклеїнової кислоти, приводячи до клітинної загибелі. Приклади алкілувальних засобів включають, але не обмежуються цим, азотні іприти, як-от циклофосфамід, мелфалан та хлорамбуцил; алкілсульфонати, як-от бусульфтан; нітрозосечовини, як-от кармустин; і триазени, як-от дакарбазин.



Циклофосфамід, 2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид моногідрат, є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій або пігулок як CYTOXAN®. Циклофосфамід показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування злоякісних лімфом, множинної мієломи і лейкозів. Алопеція, нудота, блювота і лейкопенія є найчастішими дозо-обмежувачими побічними ефектами циклофосфаміду.

Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-1-фенілананін, є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій або таблеток як ALKERAN®. Мелфалан показаний для паліативного лікування множинної мієломи і неоперабельної епітеліальної карциноми яєчника. Супресія кісткового мозку є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом мелфалану.

Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолбутанова кислота, є комерційно доступним як таблетки LEUKERAN®. Хлорамбуцил показаний для паліативного лікування хронічного лімфатичного лейкозу і злоякісних лімфом, як-от лімфосаркома, гігантофолікулярної лімфоми і хвороби Ходжкіна. Супресія кісткового мозку є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом хлорамбуцилу.

Бусульфан, 1,4-бутандіол диметансульфонат, є комерційно доступним як MYLERAN® у вигляді таблеток. Бусульфан показаний для паліативного лікування хронічного мієлогенного лейкозу. Супресія кісткового мозку є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом бусульфану.

Кармустин, 1,3-[біс(2-хлоретил)-1-нітрозосечовина, є комерційно доступним у вигляді окремих флаконів ліофілізованої речовини як BiCNU®. Кармустин показаний для паліативного лікування як окремий засіб або у комбінації з іншими засобами для лікування пухлин головного мозку, множинної мієломи, хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом. Сповільнена мієлосупресія є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом кармустину.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)-імідазол-4-карбоксамід, є комерційно доступним у вигляді окремих флаконів речовини як DTIC-Dome®. Дакарбазин показаний для лікування метастатичної злоякісної меланоми і в комбінації з іншими засобами для допоміжного лікування хвороби Ходжкіна. Нудота, блювота і анорексія є найчастішими дозо-обмежувачими побічними ефектами дакарбазину.

Протипухлинні антибіотики являють собою не-фаза-специфічні засоби, які зв'язуються або інтеркалюють з ДНК. Типово, така дія приводить до стабільних ДНК комплексів або розриву ланцюгів, що порушує звичайну функцію нуклеїнових кислот, приводячи до клітинної загибелі. Приклади протипухлинних засобів на основі антибіотиків включають, але не обмежуються цим, актиноміцини, як-от дактиноміцин, антроцикліни, як-от даунорубіцин і доксорубіцин; і блеоміцини.

Дактиноміцин, також відомий як Актиноміцин D, є комерційно доступним у формі для ін'єкцій як COSMEGEN®. Дактиноміцин показаний для лікування пухлини Вільмса і рабдоміосаркоми. Нудота, блювота і анорексія є найчастішими дозо-обмежувачими побічними ефектами дактиноміцину.

Даунорубіцин (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-α-L-ліксо-гексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12 нафтацендіон гідрохлорид, є комерційно доступним у ліпосомній формі для ін'єкцій як DAUNOXOME® у формі для ін'єкцій як CERUBIDINE®. Даунорубіцин показаний для індукції ремісії для лікування гострого не-лімфоцитарного лейкозу і прогресуючої ВІЛ-асоційованої саркоми Капоші. Мієлосупресія є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом даунорубіцину.

Доксорубіцин (8S, 10S)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-α-L-ліксо-гексопіранозил)окси]-8-гліколоїл, 7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12 нафтацендіон гідрохлорид, є комерційно доступним у формі для ін'єкцій як RUBEX® або ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубіцин переважно показаний для лікування гострого лімфобластного лейкозу та гострого мієлобластного лейкозу, але також є корисним компонентом для лікування деяких солідних пухлин і лімфом. Мієлосупресія є найчастішим дозо-обмежувачим побічним ефектом доксорубіцину.

Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених з штаму *Streptomyces verticillus*, є комерційно доступним як BLENOXANE®. Блеоміцин показаний як паліативне лікування, як окремий засіб або у комбінації з іншими засобами, сквамозноклітинної карциноми, лімфом та тестикулярних карцином. Легеневі та шкіряні токсичності є найчастішими дозо-обмежувачими побічними ефектами блеомицину.

Інгібітори топоізомерази II включають, але не обмежуються цим, епіподофілотоксини.

Епіподофілотоксини є фаза-специфічними протипухлинними засобами, виділеними з мандрагори. Епіподофілотоксини типово впливають на клітини в S і G2 фазах клітинного циклу

шляхом утворення тричленний комплекс з топоізомеразою II та ДНК, викликаючи розрив ланцюгів ДНК. Розриви ланцюгів накопичуються і відбувається клітинна загибель. Приклади епіподофілотоксинів включають, але не обмежуються цим, етопозид та теніпозид.

Етопозид, 4'-деметил-епіподофілотоксин 9[4,6-O-(R)-етиліден-β-D-глюкопіранозид], є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій або капсул як VePESID®, і широко відомий як VP-16. Етопозид показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування тестикулярного раку і недрібноклітинного раку легені. Мієлосупресія є найчастішим побічним ефектом етопозиду. Випадки виникнення лейкопенії зазвичай тяжчі, ніж випадки тромбоцитопенії.

Теніпозид, 4'-деметил-епіподофілотоксин 9[4,6-O-(R)-теніліден-β-D-глюкопіранозид], є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій як VUMON®, і широко відомий як VM-26. Теніпозид показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу у дітей. Мієлосупресія є найчастішим дозо-обмежуючим побічним ефектом теніпозиду. Теніпозид може індукувати як лейкопенію, так і тромбоцитопенію.

Протипухлинні засоби, що являють собою антиметаболіти, є фаза-специфічними протипухлинними засобами, які діють на S фазу (синтез ДНК) клітинного циклу шляхом інгібування синтезу ДНК або шляхом інгібування синтезу пуринових або піримідинових основ, обмежуючи, таким чином, синтез ДНК. Відповідно, не відбувається розвиток S фази, та відбувається клітинна загибель. Приклади протипухлинних засобів-антиметаболітів включають, але не обмежуються цим, фторурацил, метотрексат, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін та гемцитабін.

5-фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H,3H) піримідиндіон, є комерційно доступним як фторурацил. Введення 5-фторурацилу приводить до інгібування синтезу тимідилату, і він також упроваджується як у РНК, так і в ДНК. Результатом типово є клітинна загибель. 5-Фторурацил показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування карцином молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, шлунку та підшлункової залози. Мієлосупресія та запалення слизистої оболонки є дозо-обмежуючими побічними ефектами 5-фторурацилу. Інші фторпіримідинові аналоги включають 5-фтор дезоксіуридин (флорсуридин) та 5-фтордезоксіуридин монофосфат.

Цитарабін, 4-аміно-1-β-D-арабінофуранозил-2(1H)-піримідинон, є комерційно доступним як CYTOSAR-U®, і широко відомий як Ara-C. Вважається, що цитарабін проявляє клітинну фазо-специфічність у S-фазі шляхом інгібування подовження ДНК ланцюга шляхом термінального упровадження цитарабіну в зростаючий ДНК ланцюг. Цитарабін показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Інші цитидинові аналоги включають 5-азациитидин і 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабін). Цитарабін індукує лейкопенію, тромбоцитопенію і запалення слизистої оболонки.

Меркаптопурин, 1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон моногідрат, є комерційно доступним як PURINETHOL®. Меркаптопурин проявляє клітинну фазо-специфічність у S-фазі шляхом інгібування синтезу ДНК механізмом, який до теперішнього часу ще не визначений. Меркаптопурин показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Мієлосупресія і запалення шлунково-кишкових слизистих оболонок є очікуваними побічними ефектами меркаптопурину при високих дозах. Корисним аналогом меркаптопурину є азатіоприн.

Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон, є комерційно доступним як TABLOID®. Тіогуанін проявляє клітинну фазо-специфічність у S-фазі шляхом інгібування синтезу ДНК механізмом, який до теперішнього часу ще не визначений. Тіогуанін показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Мієлосупресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію і анемію, є найчастішим дозо-обмежуючим побічним ефектом введення тіогуаніну. Проте виникають шлунково-кишкові побічні ефекти, і вони можуть бути дозо-обмежуючими. Інші пуринові аналоги включають пентостатит, еритрогідроксироніладенін, флударабін фосфат та кладрибін.

Гемцитабін, 2'-дезоксидифторцитидин моногідроклорид (β-ізомер), є комерційно доступним як GEMZAR®. Гемцитабін проявляє клітинну фазо-специфічність у S-фазі і шляхом блокування прогресії клітин через G1/S межу. Гемцитабін показаний у комбінації з цисплатином для лікування локально прогресуючого недрібноклітинного раку легені і окремо для лікування локально прогресуючого раку підшлункової залози. Мієлосупресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію та анемію, є найчастішим дозо-обмежуючим побічним ефектом введення гемцитабіну.

Метотрексат, N-[4[(2,4-діаміно-6-птеридиніл)метил]метиламіно]бензоїл]-1-глутамінова кислота, є комерційно доступним як метотрексат натрій. Метотрексат проявляє клітинно-фазові

ефекти специфічним чином S-фазі шляхом інгібування синтезу, репарації/або реплікації ДНК через інгібування дигідрофолева кислота-редуктази, яка необхідна для синтезу пуринових нуклеотидів та тимідилату. Метотрексат показаний як окремий засіб або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування хондріокарциноми, менінгеального лейкозу, неходжкінської лімфоми і карцином молочної залози, голови, шиї, яєчника та сечового міхура. Мієлосупресія (лейкопенія, тромбоцитопенія й анемія) та запалення слизової оболонки є очікуваними побічними ефектами введення метотрексату.

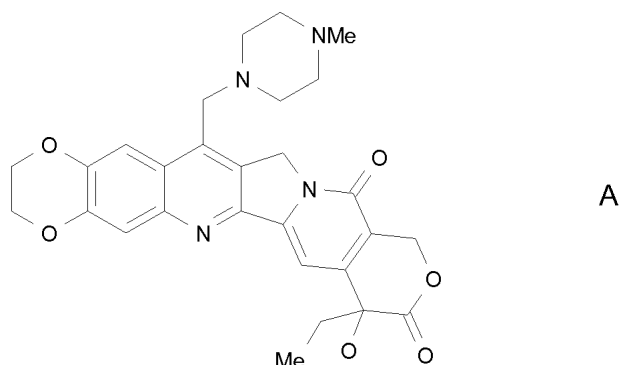
Камптотецини, включаючи, камптотецин та камптотецинові похідні, є доступними або знаходяться у процесі розробки як інгібітори топоізомерази I. Вважають, що цитотоксична активність камптотецинів пов'язана з їх активністю інгібування топоізомерази I. Приклади камптотецинів включають, але не обмежуються цим, іринотекан, топотекан та різні оптичні форми 7-(4-метилпіперазино-метил)-10,11-етилендіокси-20-камптотецину, описані нижче.

Іринотекан HCl (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидинопіперидино)карбонілокси]-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H, 12H)-діон гідрохлорид, є комерційно доступним у вигляді розчину для ін'єкцій CAMPTOSAR®.

Іринотекан являє собою похідне камптотецину, яке зв'язується, разом з його активним метаболітом SN-38, з комплексом топоізомераза I-ДНК. Вважається, що цитотоксичність виникає як результат необоротних розривів подвійного ланцюга, викликаних взаємодією топоізомераза I: ДНК: іринотекан або тричленного комплексу SN-38 з реплікативними ферментами. Іринотекан показаний для лікування метастатичного раку товстої кишки або прямої кишки. Дозо-обмежуючими побічними ефектами іринотекану HCl є мієлосупресія, включаючи нейтропенію та шлунково-кишкові ефекти, включаючи діарею.

Топотекан HCl (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H, 12H)-діон моногідрохлорид, є комерційно доступним як розчин для ін'єкцій HYCAMTIN®. Топотекан являє собою похідне камптотецину, яке зв'язується комплексом топоізомераза I-ДНК і запобігає повторному зшиванню окремих розривів ланцюга, викликаних Топоізомеразою I у відповідь на деформацію при скручуванні молекули ДНК. Топотекан показаний для допоміжного лікування метастатичної карциноми яєчника та дрібноклітинного раку легені. Дозо-обмежуючим побічним ефектом топотекану HCl є мієлосупресія, переважно нейтропенія.

Також представляє інтерес похідне камптотецину формули А, представленої нижче, яке в даний час знаходиться у процесі розробки, включаючи форму рацемічної суміші (R,S), а також R та S енантіомери:



відоме під хімічною назвою "7-(4-метилпіперазино-метил)-10,11-етилендіокси-20(R,S)-камптотецин (рацемічна суміш) або "7-(4-метилпіперазино-метил)-10,11-етилендіокси-20(R)-камптотецин (R енантіомер) або "7-(4-метилпіперазино-метил)-10,11-етилендіокси-20(S)-камптотецин (S енантіомер). Така сполука, а також споріднені сполуки описані, включаючи способи їх одержання, у патентах США №№ 6063923; 5342947; 5559235; 5491237 і в Патентній заявці США № 08/977217, що знаходиться на розгляді, поданій 24 листопада 1997 року.

Гормони та гормональні аналоги є корисними сполуками для лікування тих типів раку, де існує взаємозв'язок між гормоном(гормонами) і зростанням та/або відсутністю зростання раку. Приклади гормонів та гормональних аналогів, корисних для лікування раку, включають, але не обмежуються цим, адренокортикостероїди, як-от преднізон та преднізолон, які є корисними для лікування злоякісної лімфоми і гострого лейкозу у дітей; аміноглутетимід і інші інгібітори ароматази, як-от анастрозол, летразол, воразол і екземестан, корисні для лікування адренокортикальної карциноми і гормонально-залежної карциноми молочної залози, що містить рецептори естрогену; прогестрини, як-от мегестрол ацетат, корисні для лікування гормонально-залежного раку молочної залози і ендометріальної карциноми; естрогени, андрогени і анти-

андрогени, як-от флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерон ацетат і 5 $\alpha$ -редуктази, як-от фінастерид та дутастерид, корисні для лікування карциноми передміхурової залози і доброякісної гіпертрофії передміхурової залози; анти-естрогени, як-от тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а також селективні модулятори рецепторів естрогену (SERMS), такі, як описані в Патентах США №№ 5681835, 5877219 і 6207716, корисні для лікування гормонально-залежної карциноми молочної залози і інших чутливих до лікування типів раку; і гонадотропін-вивільнюючий гормон (GnRH) і його аналоги, які стимулюють вивільнення лютеїнізуючого гормону (LH) та/або фолікулостимулюючого гормону (FSH), для лікування карциноми передміхурової залози, наприклад, LHRH агоністи та антагоністи, як-от гoserелін ацетат та лупролід.

Інгібітори шляху сигнальної трансдукції являють собою такі інгібітори, які блокують або інгібують хімічний процес, який викликає внутріклітинну зміну. Як використовується в даній заявці, ця зміна являє собою клітинну проліферацію або диференціацію. Інгібітори сигнальної трансдукції, корисні в даному винаході, включають інгібітори рецепторних тирозинкіназ, не-рецепторних тирозинкіназ, блокаторів SH2/SH3 домену, серинових/треонінових кіназ, фосфотидилінозит-3 кіназ, передачі сигналів Myo-інозиту та Ras онкогенів.

Деякі тирозинові протеїнкінази каталізують фосфорилювання специфічних тирозильних залишків в різних білках, залучених в регуляцію клітинного зростання. Такі тирозинові протеїнкінази можуть бути широко класифіковані як рецепторні або не-рецепторні кінази.

Рецепторні тирозинові кінази являють собою трансмембранні білки, що містять позаклітинний ліганд-зв'язувальний домен, трансмембранний домен та тирозинкіназний домен. Рецепторні тирозинові кінази залучені у регуляцію клітинного зростання, і їх зазвичай називають рецепторами чинника зростання. Було показано, що невідповідна або неконтрольована активація багатьох з цих кіназ, тобто аберантна активність кінази рецептора чинника зростання, наприклад, шляхом надекспресії або мутації, приводить до неконтрольованого клітинного зростання. Відповідно, аберантну активність таких кіназ пов'язують із злоякісним зростанням тканини. Відповідно, інгібітори таких кіназ можуть забезпечити способи лікування раку. Рецептори чинників зростання включають, наприклад, рецептор епідермального ростового чинника (EGFr), рецептор чинника зростання, одержаного з тромбоцитів (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор чинника зростання судинного ендотелію (VEGFr), домени гомології тирозинкінази з імуноглобулін-подібним та епідермальним ростовим чинником (TIE-2), рецептор інсулінового ростового фактора-I (IGFI), макрофагальні колоніє-стимулювальний чинник (cfms), BTK, skit, smet, рецептори чинника зростання фібробластів (FGF), рецептори Trk (TRKA, TRKB і TRKC), рецептори ефрину (eph) і RET протоонкоген. Деякі інгібітори рецепторів чинників зростання знаходяться в процесі розробки і включають антагоністи лігандів, антитіла, інгібітори тирозинових кіназ та антисмислові олігонуклеотиди. Рецептори чинників зростання і засоби, які інгібують функцію рецепторів чинника зростання, описані, наприклад, в Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997; і Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинові кінази, які не є кіназами рецепторів чинників зростання, називають не-рецепторними тирозинкіназами. Не-рецепторні тирозинкінази, корисні у даному винаході, які є мішенями або потенційними мішенями для протиракових лікарських засобів, включають cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (кінази фокальної адгезії), Brutons тирозинкінази і Bcr-Abl. Такі не-рецепторні кінази і засоби, які інгібують функцію не-рецепторних тирозинкіназ, описані в Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Блокатори SH2/SH3 домену являють собою засоби, які розривають зв'язування SH2 або SH3 домену в різних ферментах або адапторних білках, включаючи PI3-K p85 субодиницю, кінази сімейства Src, адапторні молекули (Shc, Crk, Nek, Grb2) і Ras-GAP. SH2/SH3 домени як мішені для протиракових лікарських засобів обговорюються в Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Інгібітори Серинових/Треонінових Кіназ, включаючи блокатори каскаду MAP кіназ, які включають блокатори Raf кіназ (rafk), Мітоген або Позаклітинну Регульовану Кіназу (MEKs) і Позаклітинні Регульовані Кінази (ERKs); і блокатори членів сімейства протеїнкіназ C, включаючи блокатори PKCs (альфа, бета, гамма, епсилон, мю, лямбда, йота, зета). Сімейство Ikb кіназ (IKKa, IKKb), сімейство PKB кіназ, члени сімейства АКТ кіназ і кінази TGF бета рецепторів. Такі Серинові/Треонінові кінази та їх інгібітори описані в Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer

Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. and Harris, A.L. (1995), *Cancer Threatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Патенті США № 6268391; i Martinez-Iacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Інгібітори членів сімейства Фосфотидилінозит-3 Кіназ, включаючи блокатори PI3-кінази, ATM, ДНК-ПК і Ku, також є корисними у даному винаході. Такі кінази обговорюються в Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; i Zhong, H. et al., *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Також корисними у даному винаході є інгібітори передачі сигналів Myo-інозиту, як-от блокатори фосфоліпази C й аналоги Myo-інозиту. Такі інгібітори сигналів описані в Powis, G. and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Інша група інгібіторів шляху сигнальної трансдукції включає інгібітори Ras Онкогена. Такі інгібітори включають інгібітори фарнезилтрансферази, гераніл-геранілтрансферази і СААХ протеаз, а також антисмислові олігонуклеотиди, рибозими та імунотерапію. Було показано, що такі інгібітори блокують активацію *ras* в клітинах, що містять мутант *ras* дикого типу, діючи, таким чином, як антипроліферативні засоби. Інгібування Ras онкогена обговорюється в Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; i BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3): 19-30.

Як вказано вище, антагоністи на основі антитіл до зв'язування ліганда з кіназою рецептора також можуть служити як інгібітори сигнальної трансдукції. Ця група інгібіторів шляху сигнальної трансдукції включає застосування гуманізованих антитіл до позаклітинного ліганд-зв'язувального домену рецепторних тирозинкіназ. Наприклад, Imclone C225 EGFR специфічне антитіло (див. Green, M.C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® *erbB2* антитіло (див. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: *erbB* Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); i 2CB VEGFR2 специфічне антитіло (див. Brekken, R.A. et. al., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal ANTI-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Інгібітори зв'язаних з ангіогенезом не-рецепторних кіназ також можуть знайти застосування у даному винаході. Інгібітори зв'язаних з ангіогенезом VEGFR та TIE2 обговорюються вище у зв'язку з інгібіторами сигнальної трансдукції (обидва рецептори є рецепторними тирозинкіназами). Ангіогенез, в основному, пов'язується з передачею сигналу *erbB2/EGFR*, оскільки було показано, що інгібітори *erbB2* і *EGFR* інгібують ангіогенез, переважно VEGF експресію. Таким чином, комбінація інгібітора *erbB2/EGFR* з інгібітором ангіогенезу має сенс. Відповідно, інгібітори не-рецепторних тирозинкіназ можна використовувати у комбінації з інгібіторами *EGFR/erbB2* за даним винаходом. Наприклад, анти-VEGF антитіла, які не розпізнають VEGFR (рецепторна тирозинкіназа), але зв'язуються з лігандом; малі молекули-інгібітори інтегрину (альфа, бета<sub>3</sub>), які інгібуватимуть ангіогенез; ендостатин та ангіостатин (не-RTK) також можуть бути корисними в комбінації з розкритими інгібіторами *erb* сімейства. (Див. Bruns CJ et al. (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Засоби, використовувані як імунотерапевтичні засоби, також можуть бути корисними в комбінації із сполуками формули (I). Існує ряд імунологічних стратегій для генерації імунної відповіді проти *erbB2* або *EGFR*. Ці стратегії, в основному, знаходяться в межах вакцинації проти пухлин. Ефективність імунологічних підходів може бути істотно підвищена через спільне інгібування шляхів передачі сигналів *erbB2/EGFR* з використанням малої молекули-інгібітора. Обговорення підходу на основі імунологічної/протипухлинної вакцини проти *erbB2/EGFR* можна знайти в Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; i Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J and Kirps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Засоби, використовувані як проапоптичні (наприклад, *bcl-2* антисмислові олігонуклеотиди), також можна використовувати в комбінації за даним винаходом. Члени *Bcl-2* сімейства білків блокують апоптоз. Активуючу регуляцію *bcl-2* тому зв'язують з хіміорезистентністю. Дослідження показали, що епідермальний ростовий чинник (EGF) стимулює анти-апоптичні члени *bcl-2* сімейства (тобто *mcl-1*). Тому стратегії, розроблені для даун-регуляції експресії *bcl-2* в пухлині продемонстрували клінічну перевагу і в даній час знаходяться у Фазі II/III випробувань, а саме, Genta's G3139 *bcl-2* антисмисловий олігонуклеотид. Такі проапоптичні стратегії з використанням стратегії антисмислових олігонуклеотидів для *bcl-2* обговорюються в Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; i Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Інгібітори сигналів клітинного циклу інгібують молекули, залучені в контроль клітинного циклу. Сімейство протеїнкіназ, названих циклін-залежними кіназами (CDK), і їх взаємодію з сімейством білків, названих циклінами, контролюють проходження через еукаріотичний клітинний цикл. Координувальна активація та інактивація різних циклін/CDK комплексів  
 5 необхідна для нормального проходження через клітинний цикл. Деякі інгібітори сигналів клітинного циклу знаходяться в процесі розробки. Наприклад, приклади циклін-залежних кіназ, включаючи CDK2, CDK4 і CDK6, і інгібіторів таких кіназ описані, наприклад, в Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230. Крім того, p21WAF1/CIP1 описаний як сильний і універсальний інгібітор циклін-залежних кіназ (Cdks) (Ball et al., Progress in Cell Cycle Res., 3:  
 10 125 (1997)). Сполуки, які відомі як індукуючі експресію p21WAF1/CIP1, залучені в супресію клітинної проліферації і мають активність супресії пухлини (Richon et al., Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18): 10014-10019 (2000)) і включені як інгібітори сигналів клітинного циклу.

Модулятори Рецептора Ретиноєвої Кислоти використовують для лікування лейкозів. Патологія лейкозу асоціюється з аномальною акумуляцією незрілих клітин-попередників, які є чутливими до лікування ретиноєвою кислотою. У більшості випадків гострого промієлоцитарного лейкозу (APL), також названого як гострий мієлогенний лейкоз підтип M3, має місце хромосомна транслокація хромосом 15 і 17, яка викликає генетичне злиття гена рецептора ретиноєвої кислоти (RAR) з геном промієлоцитарного лейкозу (PML). Цей гібридний PML-RAR білок є відповідальним за запобігання диференціації незрілих мієлоїдних клітин в зріліші клітини. Вважають, що це блокування диференціації і подальша акумуляція менш диференційованих клітин викликають лейкоз. ATRA, Третиноїн, діє на PML-RAR, знімаючи це блокування, викликаючи диференціацію незрілих промієлоцитів в нормальні зрілі клітини крові, таким чином, зменшуючи кількість промієлоцитів і промотуючи популяцію кінець кінцем диференційованих клітин з обмеженою тривалістю життя. Талазорол являє собою експериментальний лікарський засіб того ж класу, що і Третиноїн.  
 15 20 25

Епігенетичні зміни залучені практично у всі типи раку людини.

Рак-специфічні зміни часто асоційовані з сайленсингом пухлин-супресорних генів через модифікації гістонів і модифікації ДНК, включаючи гіперметилування ДНК.

Епігенетичні фармацевтичні засоби контролюють регуляторні ділянки, асоційовані з пухлин-супресорними генами, викликаючи конформаційні зміни у гістонах і видаляючи репресивні модифікації для ДНК. Ці зміни безпосередньо впливають на утворення та прогресування раку. Приклади епігенетичних засобів включають інгібітори гістон-деацетилази та інгібітори метилування ДНК.  
 30

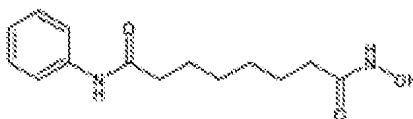
Інгібітори гістон-деацетилази (інгібітори HDAC, HDI) являють собою клас сполук, які перешкоджають функції гістон-деацетилаз. Було показано, що інгібітори гістон-деацетилаз можуть бути корисними для лікування шкірної Т-клітинної лімфоми. У даний час вони проходять клінічні дослідження для інших різних типів пухлин. Приклади інгібіторів HDAC, схвалених для застосування, включають Вориностат та Ромідепсин. Вважається, що ці сполуки інгібують активність HDAC і приводять до акумуляції ацетилювання гістонів, промотуючих генну експресію.  
 35 40

Азацитидин (INN) або 5-азацитидин, що продається під торговою назвою Vidaza, являє собою хімічний аналог цитидину, нуклеозиду, присутнього в ДНК і РНК. Азацитидин і його дезокси-похідне децитабін (також відомий як 5-аза-2'дезоксицитидин), застосовують для лікування мієлодиспластичного синдрому, і у даний час вони знаходяться у стадії дослідження для інших показань для лікування пухлин. Азацитидин діє як несправжній субстрат і сильний інгібітор ДНК-метилтрансфераз, призводячи до зниження метилування ДНК. ДНК-метилтрансферази вводять азацитидин у ДНК в процесі реплікації і у РНК у процесі транскрипції в клітині. Інгібування метилування ДНК відбувається через утворення стабільних комплексів між молекулою та ДНК-метилтрансферазами, насичуючи таким чином механізм клітинного метилування. Це приводить до втрати метилування ДНК і може впливати на те, яким чином білки клітинної регуляції, як-от транскрипційний механізм, здатні до асоціації з ДНК.  
 45 50

Приклади таких інгібіторів HDAC включають:

1. Вориностат, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Marks et al., Nature Biotechnology 25, 84 to 90 (2007); Stenger, Community Oncology 4, 384-386 (2007).

Вориностат має наступну хімічну структуру та назву:

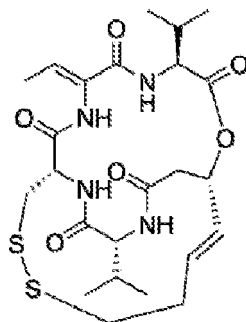


N-гідрокси-N'-феніл-октандіамід

2. Ромідепсин, включаючи його фармацевтично прийнятні солі.

Vinodhkumar et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 62 (2008) 85-93.

Ромідепсин, має наступну хімічну структуру та назву:



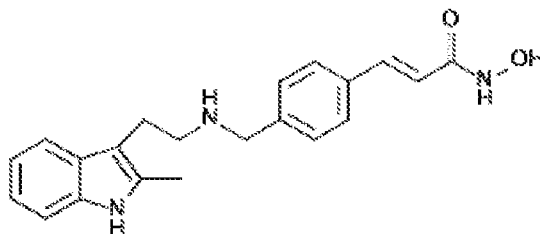
5

(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-етиліден-4,21-ди(пропан-2-іл)-2-окса-12,13-дитіа-5,8,20,23-тетразабіцикло[8.7.6]трикоз-16-ен-3,6,9,19,22-пентон

3. Панобінонат, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).

10

Панобінонат, має наступну хімічну структуру та назву:

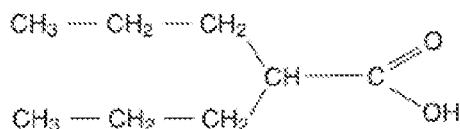


(2E)-N-гідрокси-3-[4-({[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно}метил) феніл]акриламід

4. Валпроєва кислота, включаючи її фармацевтично прийнятні солі. Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).

15

Валпроєва кислота має наступну хімічну структуру та назву:

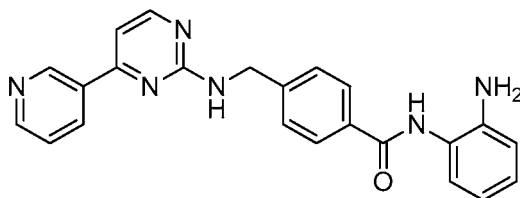


2-пропілпентанова кислота

5. Моцетиностат (MGCD0103), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).

20

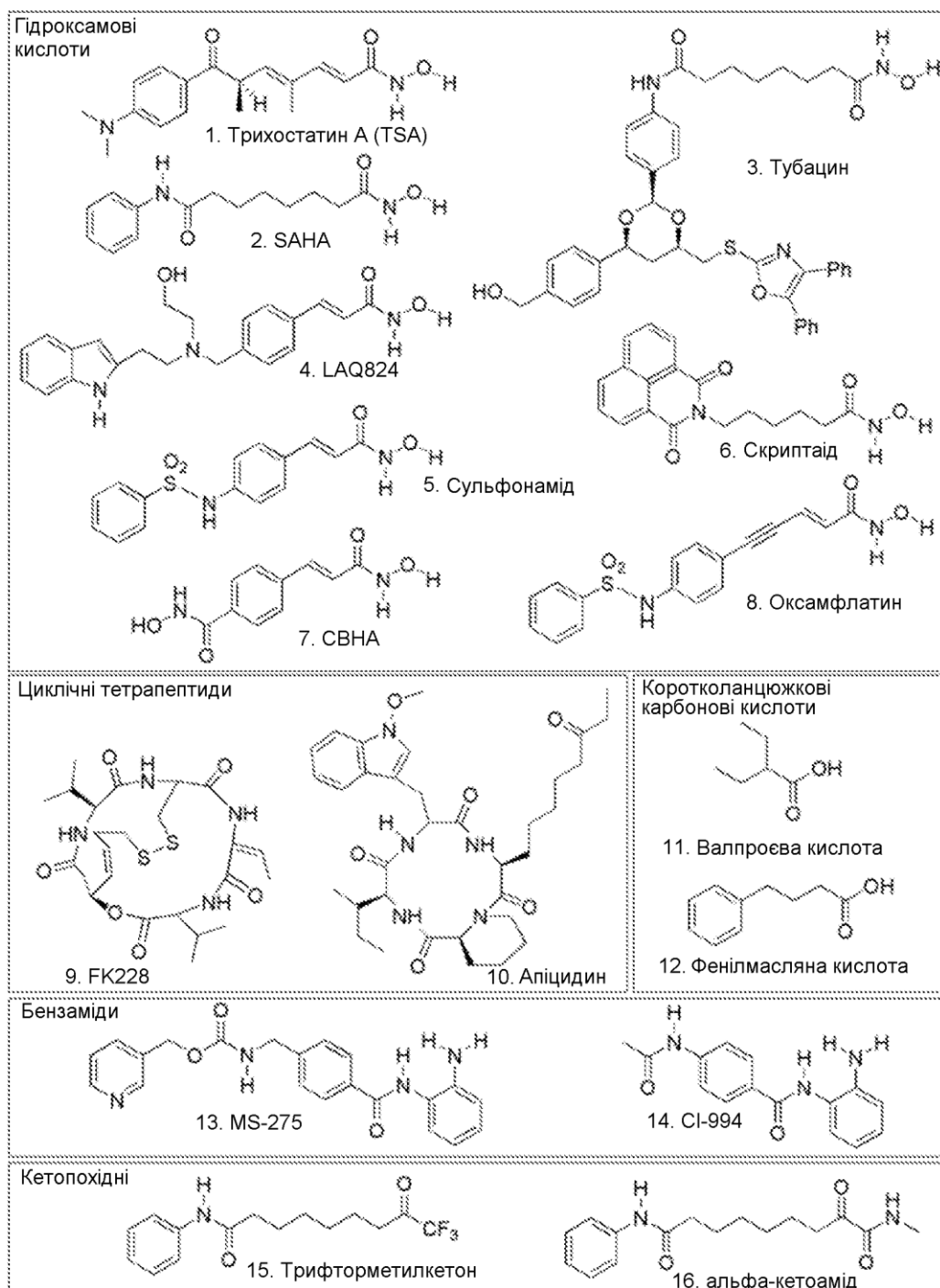
Моцетиностат, має наступну хімічну структуру та назву:



N-(2-Амінофеніл)-4-[[[4-піридин-3-ілпіримідин-2-іл)аміно]метил]бензамід

Інші приклади таких інгібіторів HDAC включені в Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, зокрема, сполуки таблиці 3 цього документа, вказані нижче.

25

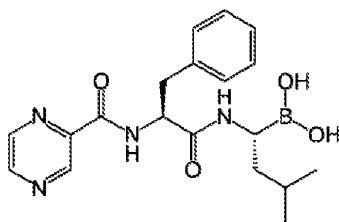


Інгібітори протеасоми являють собою лікарські засоби, які блокують дію протеасом, клітинних комплексів, які руйнують білки, як-от р53 білок. Деякі інгібітори протеасом продаються на ринку або знаходяться у стадії дослідження для лікування раку. Відповідні інгібітори протеасоми для застосування в комбінації у даній заявці включають:

1. Бортезоміб (Velcade®), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.

Бортезоміб має наступну хімічну структуру та назву.

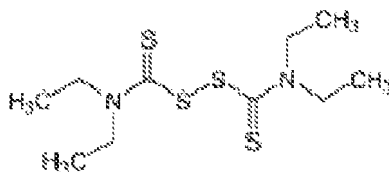




[(1R)-3-метил-1-((2S)-3-феніл-2-[(піразин-2-ілкарбоніл)аміно]пропаноїл)аміно]бутил]боронова кислота

2. Дисулфірам, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817-20.

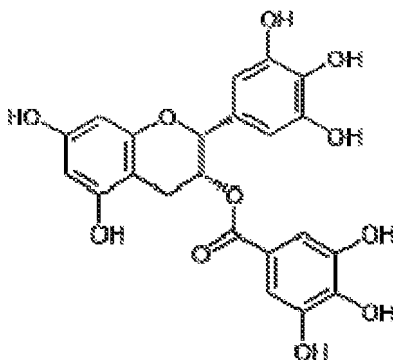
Дисулфірам має наступну хімічну структуру та назву.



1,1'',1'',1'''-[дисульфандіілбис(карбонотіоїлнітрило)]тетраетан

3. Епігалокатехін галат (EGCG), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369-74.

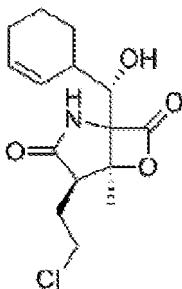
Епігалокатехін галат має наступну хімічну структуру та назву.



[(2R, 3R)-5,7-дигідрокси-2-(3,4,5-тригідроксифеніл)хроман-3-іл]-3,4,5-тригідроксибензоат

4. Саліноспорамід А, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355-7.

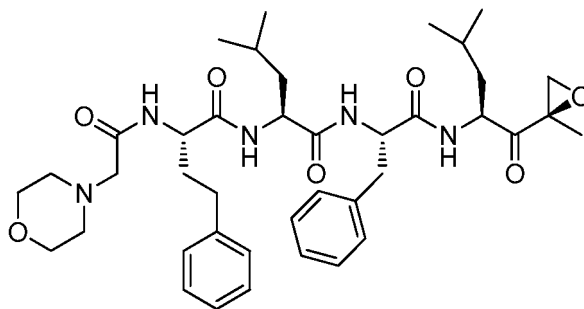
Саліноспорамід А має наступну хімічну структуру та назву.



(4R,5S)-4-(2-хлоретил)-1-((1S)-циклогекс-2-еніл(гідрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабікло[3.2.0]гептан-3,7-діон

5. Карфілзоміб, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Kuhn DJ, et al., Blood, 2007, 110:3281-3290.

Карфілзоміб має наступну хімічну структуру і назву.



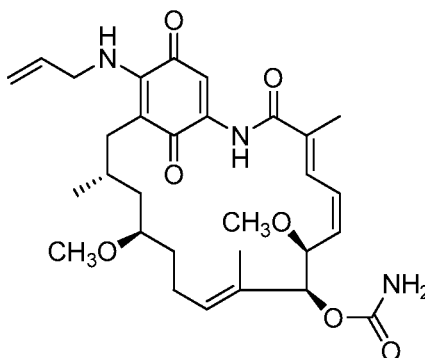
(S)-4-метил-N-((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-іл)-1-оксопентан-2-іл)аміно)-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)-2-((S)-2-(2-морфоліноацетамідо)-4-фенілбутанамідо)пентанамід

Білки теплового шоку 70 кілодальтон (Hsp70s) та білки теплового шоку 90 кілодальтон (Hsp90s) являють собою сімейства повсюдно експресованих білків теплового шоку. Надекспресія Hsp70s і Hsp90s має місце в деяких типах раку. Деякі інгібітори Hsp70s і Hsp90s знаходяться у стадії дослідження для лікування раку. Відповідні інгібітори Hsp70s і Hsp90s для застосування в комбінації у даній заявці включають:

1. 17-AAG(Гелданаміцин), включаючи його фармацевтично прийнятні солі. Jia W et al. Blood.

2003 Sep 1;102(5): 1824-32.

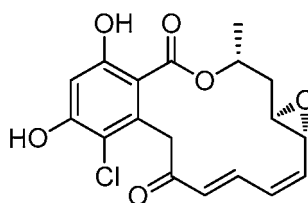
17-AAG(Гелданаміцин) має наступну хімічну структуру та назву.



17-(Алліламіно)-17-деметоксигелданаміцин

2. Радицикол, включаючи його фармацевтично прийнятні солі. (Lee et al., Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54)

Радицикол має наступну хімічну структуру та назву.



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-хлор-9,11-дигідрокси-14-метил-15,15а-дигідро-1аН-бензо[с]оксирено[2,3-до][1]оксациклотетрадецин-6,12(7Н, 14Н)-діон

Інгібітори ракового метаболізму - Багато пухлинних клітин демонструють метаболізм, що істотно відрізняється від метаболізму нормальних тканин. Наприклад, швидкість гліколізу, метаболічного процесу, який перетворює глюкозу в піруват, підвищується, і піруват, що утворюється, відновлюється до лактату замість його подальшого окиснення в мітохондріях через цикл трикарбонової кислоти (ТСА). Цей ефект часто спостерігають навіть в аеробних умовах, і він відомий як Ефект Варбурга.

Лактатдегідрогеназа А (LDH-A), ізоформа лактатдегідрогенази, експресованої в клітинах м'язів, грає центральну роль в метаболізмі пухлинних клітин, здійснюючи відновлення пірувату в лактат, який потім може експортуватися з клітини. Було показано, що цей фермент активується в багатьох типах пухлин. Зміна метаболізму глюкози, описана в Ефекті Варбурга, є критичною для зростання і проліферації ракових клітин, і було показано, що "нокаут" LDH-A з

використанням РНК-і приводить до зменшення клітинної проліферації і зростання пухлини в моделях ксенотрансплантатів.

D. A. Tennant et. al., Nature Reviews, 2010, 267.

P. Leder, et. al., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

5 Високі рівні синтази жирних кислот (FAS) були виявлені в ураженнях, що передують раку. Фармакологічне інгібування FAS впливає на експресію ключових онкогенів, залучених як у розвиток, так і в підтримку стану раку.

Alli et al. Oncogene (2005) 24, 39-46. doi: 10,1038

10 Інгібітори ракового метаболізму, включаючи інгібітори LDH-A, і інгібітори біосинтезу жирних кислот (або інгібітори FAS), є відповідними для використання у комбінації із сполуками за даним винаходом.

15 В одному варіанті втілення, спосіб лікування раку відповідно до заявленого винаходу включає спільне введення сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного протипухлинного засобу, такого як засіб, вибраний з групи, що включає засоби проти мікротрубочок, платинові координаційні комплекси, алкілувальні засоби, антибіотики, інгібітори топоізомерази II, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази I, гормони і гормональні аналоги, інгібітори шляху сигнальної трансдукції, інгібітори зв'язаних з ангиогенезом не-рецепторних тирозинкіназ, імунотерапевтичні засоби, проапоптичні засоби, інгібітори передачі сигналів клітинного циклу; інгібітори протеасом; і інгібітори ракового метаболізму.

20 Експериментальна частина

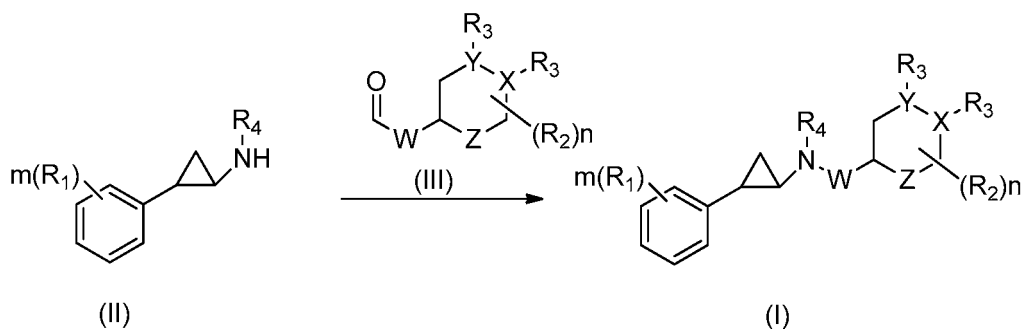
Схеми

Сполуки формули (I) можна одержати способами, показаними на Схемі 1 нижче.

25 Формули та позначення R груп, використовувані в схемах нижче, призначені для використання лише в цьому розділі. Сполуки формули (II) і (III) є комерційно доступними, або їх можна синтезувати із використанням процедур, зазвичай використовуваних в даній галузі техніки. Фахівцям в даній галузі повинно бути зрозуміло, що проілюстровані нижче сполуки можуть існувати у формі гідрохлоридної солі, якщо використовують HCl на останній стадії одержання.

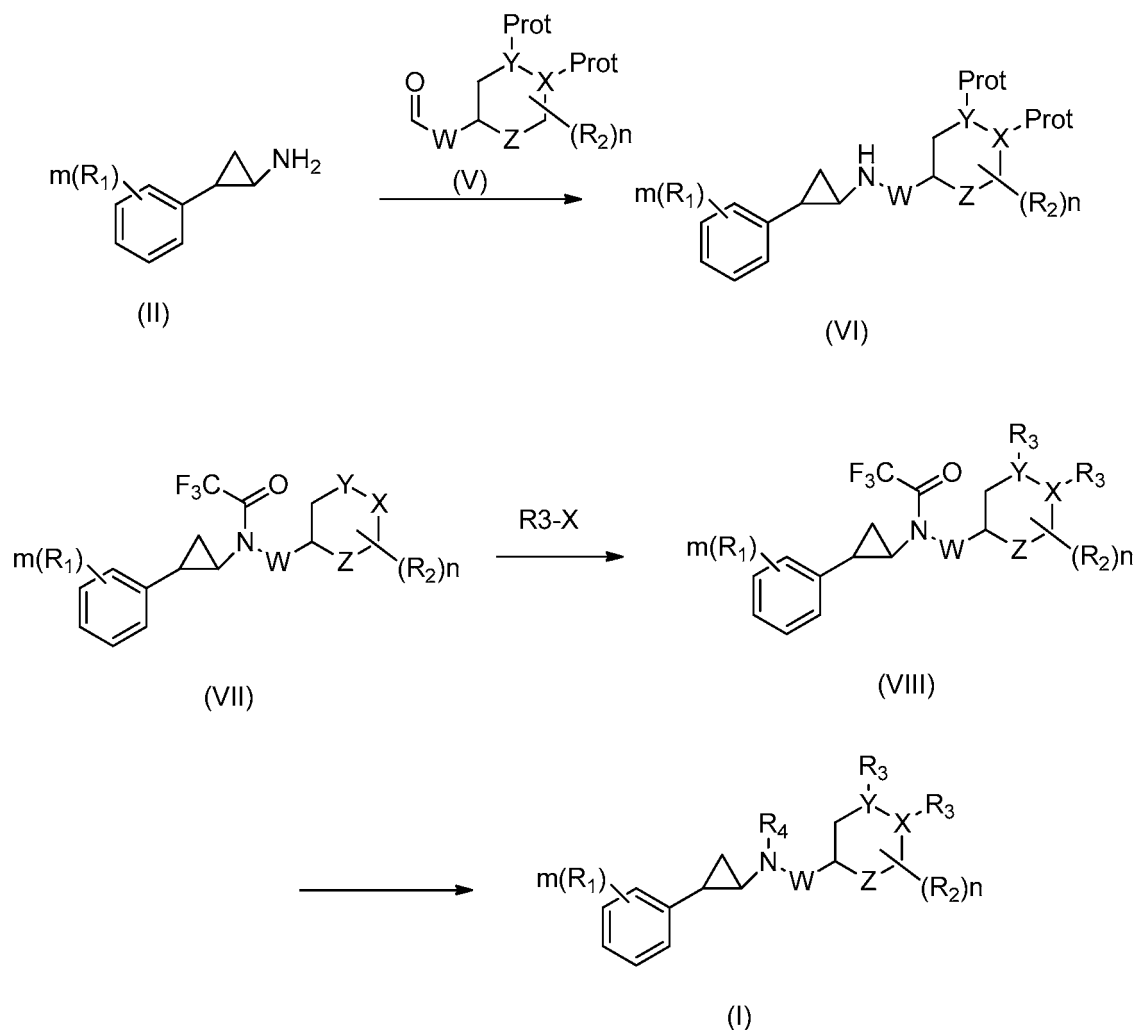
30 Сполуки формули (II) і (III) можна піддати взаємодії в традиційних умовах відновного амінування із одержанням сполук формули (I). Реакцію приєднання типово здійснюють з використанням полярного апротонного розчинника, як-от дихлоретан або тетрагідрофуран, у присутності кислоти, як-от оцтова кислота. Кислота типово присутня в кількості 50-100 % моль щодо сполуки формули (I). Відновник типово являє собою борогідрид, як-от NaBH(OAc)<sub>3</sub>, але реакцію також можна здійснити в умовах каталітичного гідрювання з використанням платинового, паладієвого або нікелевого каталізатора.

35 Схеми 1



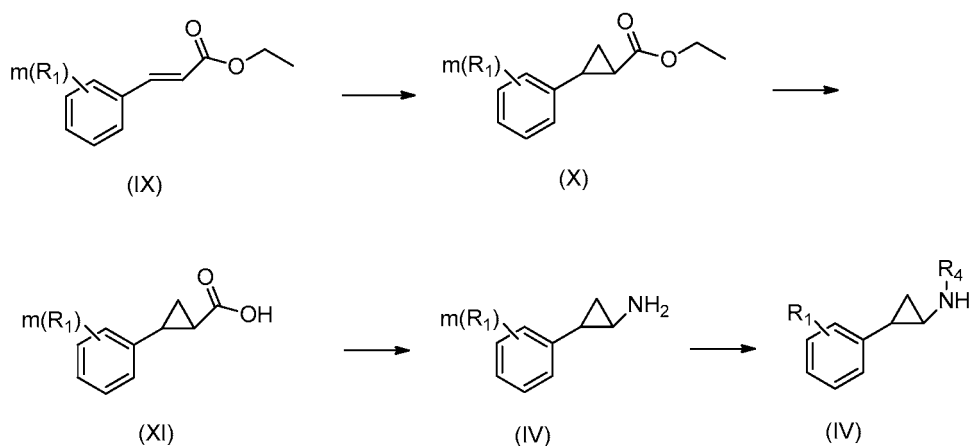
40 Сполуки формули (I) легко можуть бути одержані способами, показаними на Схемі 2, виходячи з відповідного фенілциклопропіламіна (II) і відповідно захищеного альдегіду (V). Відновне амінування аміну (II) з використанням альдегіду (V) дає проміжну сполуку (VI). Амін потім може бути захищений. Потім можна видалити захист X або Y групи для забезпечення можливості функціоналізації з використанням відповідного замісника R<sub>3</sub> із одержанням сполук формули (VIII). Потім можна видалити захист аміну та здійснити функціоналізацію за допомогою групи R<sub>4</sub>.

45 Схеми 2



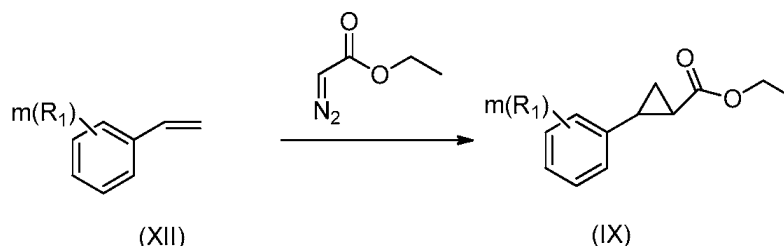
Сполуки формули (II) і (IV) можна синтезувати, як показано на Схемі 3. Виходячи з цинамату, циклопропанування можна здійснити в стандартних умовах, як-от взаємодія діазометану з  $Pd(OAc)_2$ , із одержанням сполук формули (X). Потім здійснюють омилення цього складного ефіру із одержанням кислот формули (XI), які потім піддають взаємодії в стандартних умовах перегрупування Курциуса, із одержанням бажаних сполук формули (IV). Сполуки формули (IV) можна перетворити в сполуки формули (II) в стандартних умовах.

Схема 3



Альтернативно, сполуки формули (II) і (IV) можна синтезувати, як показано на Схемі 4. Виходячи із стиrolу, циклопропанування можна здійснити в стандартних умовах, як-от взаємодія діазометану з  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , із одержанням сполук формули (IX). Ці сполуки потім можна модифікувати, як показано на Схемі 3.

5 Схema 4



Наступні хімічні приклади показані лише для ілюстративних цілей, і вони не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Сполуки були названі з використанням програми ACD Name (Advanced Chemistry Development, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)). Всі сполуки мають значення  $\text{PIC}_{50}$  більш ніж 4,7 для описаного вище біохімічного аналізу.

PE Sciex API 150 одинарний квадрупольний мас-спектрометр (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canada) працював із використанням іонізації електроспреем у режимі детекції позитивних іонів. Розпилювальний газ генерували з генератора, що не містить повітря, (Balston Inc., Haverhill, MA; [www.parker.com](http://www.parker.com)) і доставляли при 65 ф/дюйм<sup>2</sup> (4,570 кг/см<sup>2</sup>), і використовуваний як завіса газ являв собою азот високої чистоти, що доставляється з резервуару рідкого азоту Dewar при 50 ф/дюйм<sup>2</sup> (3,515 кг/см<sup>2</sup>). Напруга, що додається до голки електроспрее, складала 4,8 кВ. Отвір встановлювали при 25 В, і мас-спектрометр працював при швидкості сканування 0,5 скан/сек із використанням покрокової зміни маси 0,2 аму (атомних одиниць) і збору профільних даних.

Спосіб А, LCMS. Зразки вводили в мас-спектрометр із використанням CTC PAL автоматичного пробовідбірника (LEAP Technologies, Carrboro, NC), забезпеченого 10-мкл шприцом Hamilton, який упрскує пробу у Valco інжекційний клапан з 10 отворами. Використовували BEPX насос Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), що працює при 0,3 мл/хв, і лінійний градієнт 4,5 % А до 90 % В протягом 3,2 хвилин з утриманням 0,4 хв. Рухлива фаза складалася із 100 % ( $\text{H}_2\text{O}$  0,02 % TFA) в судині А і 100 % ( $\text{CH}_3\text{CN}$  0,018 % TFA) в судині В. Стаціонарна фаза являла собою Aquasil (C18), і розміри колонки були 1 мм × 40 мм. Детекцію здійснювали за допомогою УФ при 214 нм, випарного світлорозсіювання (ELSD) і MS.

Спосіб В, LCMS. Альтернативно, використовували аналітичну BEPX систему Agilent 1100 з LCMS і роботу здійснювали при 1 мл/хв з лінійним градієнтом 5 % А до 100 % В протягом 2,2 хвилин з утриманням 0,4 хв. Рухлива фаза складалася з 100 % ( $\text{H}_2\text{O}$  0,02 % TFA) в судині А і 100 % ( $\text{CH}_3\text{CN}$  0,018 % TFA) в судині В. Стаціонарна фаза являла собою Zorbax (C8) з розміром часток 3,5 мкм, і розміри колонки були 2,1 мм × 50 мм. Детекцію здійснювали за допомогою УФ при 214 нм, випарного світлорозсіювання (ELSD) і MS.

Спосіб В, LCMS. Альтернативно, використовували систему MDSSCIEX API 2000, забезпечену капілярною колонкою (50×4,6 мм, 5 мкм). BEPX здійснювали на системі Agilent-1200 series UPLC, забезпеченій колонкою Zorbax SB-C18 (50×4,6 мм, 1,8 мкм), елюювання здійснювали з використанням  $\text{CH}_3\text{CN}$ :амоніацетатного буфера. Реакції здійснювали в мікрохвильовому пристрої (CEM, Discover).

Спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР (далі "ЯМР") записували при 400 МГц із використанням пристрою Bruker AVANCE 400 МГц, керуючої програми ACD Spect, версія 10, для подальшої обробки даних. Мультиплетності вказували як: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, м=мультиплет, дд = дублет дублетів, дт=дублет триплетів і т.п., і шир. вказує широкий сигнал.

Аналітична BEPX: Продукти аналізували з використанням системи аналітичної хроматографії Agilent 1100, з колонкою Zorbax XDB-C18 4,5×75 мм (3,5 мкм), при швидкості потоку 2 мл/хв, з 4 хв градієнтом від 5 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1 % мурашиної кислоти) до 95 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1 % мурашиної кислоти) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % мурашиної кислоти) і утриманням 1 хв.

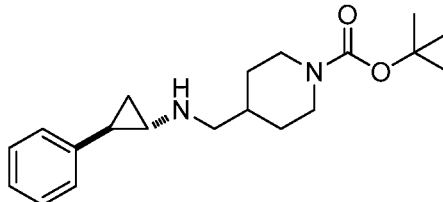
Препаративна BEPX: Продукти очищали з використанням системи препаративної хроматографії Gilson з колонкою YMC CombiPrep ODS-A 75×30 мм в.д. (5 мкм) ([www.waters.com](http://www.waters.com)), при швидкості потоку 50 мл/хв, з 10 хв градієнтом від 5 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1 % мурашиної кислоти) до 95 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1 % мурашиної кислоти) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 % мурашиної кислоти) і утриманням 2 хв; альтернативно, продукти очищали з використанням системи препаративної хроматографії Agilent 1100, з колонкою Gemini C18100 × 30 мм (5 мкм), при

швидкості потоку 60 мл/хв, з 10 хв градієнтом від 5 % CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти) до 95 % CH<sub>3</sub>CN (0,1 % мурашиної кислоти) в H<sub>2</sub>O (0,1 % мурашиної кислоти) і утриманням 2 хв.

Препаративну хроматографію з нормальною фазою здійснювали з використанням системи Analogix IntelliFlash 280 або 310, з SuperFlash Septra Si 50 колонками. Альтернативно, використовували систему ISCO Companion. Альтернативно, обернено-фазову ВЕРХ здійснювали на системі Agilent з використанням колонки Zorbax SB-C18 (21,2×250 мм, 7 мкм), елюювання здійснювали з використанням CH<sub>3</sub>CN:амоніацетатного буфера (10 мкМ) при рН 6,8.

#### Приклад 1

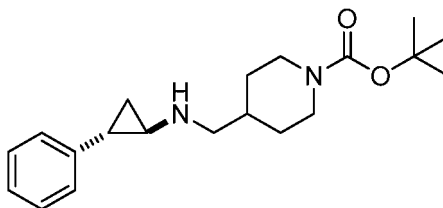
1,1-Диметилетил 4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилат



До розчину 1,1-диметилетил-4-форміл-1-піперидинкарбоксилату (1,2 г, 5,63 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (20 мл) і оцтовій кислоті (0,322 мл, 5,63 ммоль) додавали [транс-2-фенілциклопропіл]амін (1,499 г, 11,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім додавали триацетоксидборогідрид натрію (4,77 г, 22,51 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Додавали воду (10 мл), з подальшим додаванням дихлорметану (20 мл). Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали. Тверду речовину суспендували в суміші ацетонітрил/діетиловий ефір 1:1, обробляли ультразвуком, перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і фільтрували. 1,1-Диметилетил 4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилат (1,1 г, 3,16 ммоль, вихід 56,2 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,15-7,22 (м, 2H), 4,14 (д, J=12,38 Гц, 2H), 3,14 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,01 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,81 (т, J=2,02 Гц, 2H), 2,54 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 1,88-2,08 (м, J=3,54, 7,41, 7,41, 11,29, 11,29 Гц, 1H), 1,81 (д, J=12,38 Гц, 2H), 1,56 (ддд, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H), 1,23 (кв.д, J=4,29, 12,46 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,76 хв; MS (ESI): 331,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Приклад 2

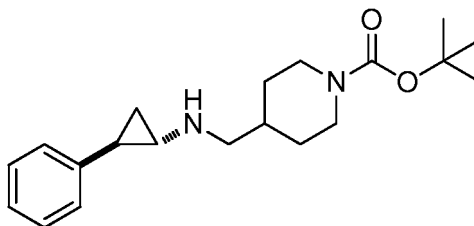
1,1-Диметилетил 4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}-метил)-1-піперидинкарбоксилат



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 1, з використанням [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміну ((-) ізомер) (94 мг, 0,703 ммоль), одержували 1,1-диметилетил 4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилат (92 мг, 0,264 ммоль, вихід 56,4 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,37 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,17-7,22 (м, 2H), 4,14 (д, J=12,63 Гц, 2H), 3,14 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,01 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,81 (шир.с, 2H), 2,53 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 1,97 (ддд, 1H), 1,80 (д, J=12,13 Гц, 2H), 1,55 (ддд, J=4,29, 6,63, 10,55 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,23 (кв.д, J=4,29, 12,38 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,78 хв; MS (ESI): 331,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Приклад 3

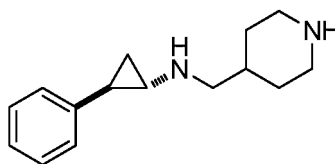
1,1-Диметилетил 4-({[(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміно}-метил)-1-піперидинкарбоксилат



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 1, з використанням [(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміну ((+) ізомер) (94 мг, 0,703 ммоль), одержували 1,1-диметилетил 4-([(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)-1-піперидинкарбоксилат (85 мг, 0,244 ммоль, вихід 52,1 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,07 Гц, 2H), 4,14 (д, J=12,88 Гц, 2H), 3,14 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,01 (дт, J=4,07, 7,77 Гц, 1H), 2,81 (шир.с, 2H), 2,52 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 1,96 (ддд, J=3,92, 7,52, 11,31 Гц, 1H), 1,80 (д, J=12,13 Гц, 2H), 1,54 (ддд, J=4,29, 6,63, 10,55 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H), 1,23 (кв.д, J=4,42, 12,42 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,78 хв; MS (ESI): 331,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 4

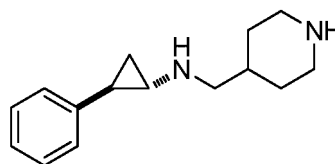
[транс-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін



До розчину 1,1-диметилетил 4-([(транс-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)-1-піперидинкарбоксилату (Приклад 1) (50 мг, 0,151 ммоль) у 1,4-діоксані (1 мл) додавали 1 М HCl (1 мл, 32,9 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім упарювали. [транс-2-фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін (25 мг, 0,089 ммоль, вихід 58,8 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,45 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 3,47 (д, J=13,39 Гц, 2H), 3,22 (д, J=7,07 Гц, 2H), 2,96-3,14 (м, 3H), 2,63 (ддд, J=3,66, 6,63, 10,42 Гц, 1H), 2,04-2,26 (м, 3H), 1,49-1,70 (м, 3H), 1,35-1,46 (м, 1H); LC-MS Rt=0,39 хв; MS (ESI): 231,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 5

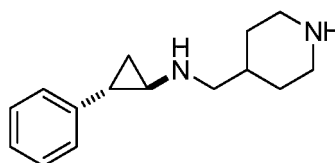
[(1S,2R)-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 4, з використанням 1,1-диметилетил 4-([(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)-1-піперидинкарбоксилату (Приклад 3, 50 мг, 0,151 ммоль), одержували [(1S,2R)-2-фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін (32 мг, 0,114 ммоль, вихід 75 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,39 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 2H), 3,47 (д, J=13,14 Гц, 2H), 3,22 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,00-3,13 (м, 3H), 2,62 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,14-2,28 (м, J=3,95, 3,95, 7,45, 11,18 Гц, 1H), 2,09 (д, J=14,15 Гц, 2H), 1,49-1,69 (м, 3H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,44 хв; MS (ESI): 231,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 6

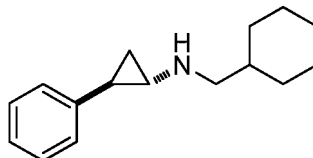
[(1R,2S)-2-Фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 4, з використанням 1,1-диметилетил 4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно}метил)-1-піперидинкарбоксилату (Приклад 2, 60 мг, 0,182 ммоль), одержували [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](4-піперидинілметил)амін (41 мг, 0,146 ммоль, вихід 80 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,18-7,23 (м, 2H), 3,47 (д, J=13,39 Гц, 2H), 3,21 (д, 2H), 2,89-3,13 (м, 3H), 2,60 (ddd, J=3,79, 6,57, 10,36 Гц, 1H), 2,13-2,28 (м, J=3,85, 3,85, 7,61, 11,21 Гц, 1H), 1,99-2,13 (м, 2H), 1,49-1,71 (м, 3H), 1,35-1,48 (м, 1H); LC-MS Rt=0,44 хв; MS (ESI): 231,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 7

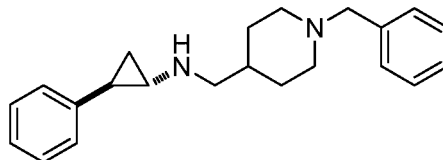
транс-N-(Циклогексилметил)-2-фенілциклопропанамін



До розчину циклогексанкарбальдегіду (59,5 мг, 0,530 ммоль) в тетрагідрофурані (ТГФ) (10 мл) і оцтовій кислоті (0,061 мл, 1,061 ммоль) додавали гідрохлорид транс-2-фенілциклопропіл)аміну (180 мг, 1,061 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім додавали триацетоксиборогідрід натрію (450 мг, 2,122 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Додавали воду (10 мл), з подальшим додаванням етилацетату (30 мл). Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 % AcCN:H<sub>2</sub>O градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину NH<sub>4</sub>OH, концентрували і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали. транс-N-(Циклогексилметил)-2-фенілциклопропанамін (40 мг, 0,166 ммоль, вихід 31,2 %) виділяли у вигляді безбарвної рідини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,19-7,28 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 2,55 (дд, J=1,52, 6,82 Гц, 2H), 2,24-2,34 (м, 1H), 1,92 (ddd, J=3,28, 6,00, 9,41 Гц, 1H), 1,61-1,86 (м, 5H), 1,44-1,58 (м, J=3,41, 3,41, 7,23, 10,97, 14,64 Гц, 1H), 1,14-1,40 (м, 3H), 1,07 (дт, J=4,86, 9,47 Гц, 1H), 0,83-1,04 (м, 3H); LC-MS Rt=0,71 хв; MS (ESI): 230,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 8

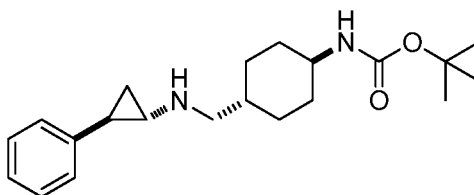
[транс-2-Фенілциклопропіл]{[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил}амін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 7, з використанням 1-(фенілметил)-4-піперидинкарбальдегіду (108 мг, 0,530 ммоль), одержували [транс-2-фенілциклопропіл]{[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил}амін (110 мг, 0,326 ммоль, вихід 61,5 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,56-7,65 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,29-7,39 (м, 2H), 7,12-7,28 (м, 3H), 4,36 (шир.с, 2H), 3,54 (д, J=9,85 Гц, 2H), 3,20 (д, 2H), 3,04-3,16 (м, 2H), 3,03 (дт, J=3,88, 7,64 Гц, 1H), 2,61 (ddd, J=3,66, 6,44, 10,11 Гц, 1H), 2,03-2,28 (м, 3H), 1,53-1,80 (м, 3H), 1,40 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,52 хв; MS (ESI): 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 9

1,1-Диметилетил [транс-4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил)циклогексил]карбамат



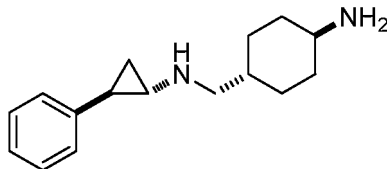
Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 7, з використанням 1,1-диметилетил (транс-4-формілциклогексил)карбамату (121 мг, 0,530 ммоль), одержували 1,1-диметилетил [транс-4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил)циклогексил]карбамат (62 мг,



0,171 ммоль, вихід 32,2 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,38 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 2H), 3,08 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 2,97 (дт,  $J=4,14$ , 7,64 Гц, 1H), 2,47 (ддд,  $J=3,66$ , 6,51, 10,29 Гц, 1H), 1,94-2,04 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,70 (ддд,  $J=3,41$ , 7,33, 10,99 Гц, 1H), 1,35-1,56 (м, 11H), 1,04-1,32 (м, 4H); LC-MS  $R_t=0,81$  хв; MS (ESI): 345,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 10

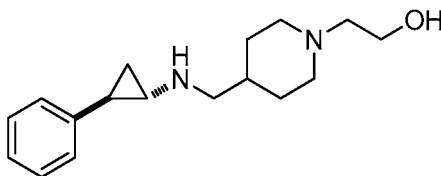
транс-4-({[транс-2-Фенілциклопропіл]аміно}метил)циклогексанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 4, з використанням 1,1-диметилетил [транс-4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)циклогексил]карбамату (50 мг, 0,145 ммоль), одержували транс-4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)циклогексанамін (42 мг, 0,142 ммоль, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,30-7,37 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 3,06-3,18 (м, 3H), 3,00 (дт,  $J=4,14$ , 7,64 Гц, 1H), 2,57 (ддд,  $J=3,79$ , 6,57, 10,36 Гц, 1H), 2,07-2,20 (м, 2H), 2,01 (дд,  $J=3,03$ , 13,64 Гц, 2H), 1,71-1,92 (м, 1H), 1,58 (ддд,  $J=4,55$ , 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,34-1,54 (м, 3H), 1,14-1,33 (м, 2H); LC-MS  $R_t=0,51$  хв; MS (ESI): 245,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 11

2-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанол



а) трет-бутил 4-((2,2,2-Трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, 600 мг, 1,816 ммоль) у хлороформі (5 мл) повільно додавали триетиламін (0,759 мл, 5,45 ммоль) та трифтороцтовий ангідрид (0,282 мл, 1,997 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 мл), з подальшим додаванням 2 мл дихлорметану. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й упарювали, трет-бутил 4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил) піперидин-1-карбоксилат (700 мг, 1,559 ммоль, вихід 86 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  7,29-7,37 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 4,13 (д,  $J=1,26$  Гц, 2H), 3,21-3,63 (м, 2H), 3,09-3,18 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 2,68 (т,  $J=12,25$  Гц, 2H), 2,29-2,43 (м, 1H), 1,84-2,03 (м,  $J=3,66$ , 7,47, 7,47, 11,21 Гц, 1H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,48-1,56 (м, 1H), 1,45-1,49 (м, 9H), 1,19 (тд,  $J=3,66$ , 12,06 Гц, 2H); LC-MS  $R_t=1,27$  хв; MS (ESI): 426,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

б) 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил) ацетамід

До розчину трет-бутил 4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилату (700 мг, 1,641 ммоль) у хлороформі (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл, 26,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали і потім додавали 2 мл 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 мл), з подальшим додаванням 10 мл етилацетату. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали. 2,2,2-Трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід (450 мг, 1,310 ммоль, вихід 80 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  7,30-7,38 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=7,33$  Гц, 1,5H), 7,08 (д,  $J=7,33$  Гц, 1,5H), 3,35-3,49 (м, 1,7H), 3,10-3,22 (м, 2H), 2,97-3,09 (м, 0,8H), 2,52-2,67 (м, 2H), 2,30-2,44 (м, 0,8H), 1,75-2,10 (м, 2,3H), 1,59-1,75 (м, 2,4H), 1,39-1,58 (м, 2H), 1,13-1,38 (м, 2,5H); LC-MS  $R_t=0,70$  хв; MS (ESI): 327,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

с) 2,2,2-Трифтор-N-((1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл)метил)-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід

До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (60 мг, 0,184 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали карбонат калію (76 мг, 0,552 ммоль), з

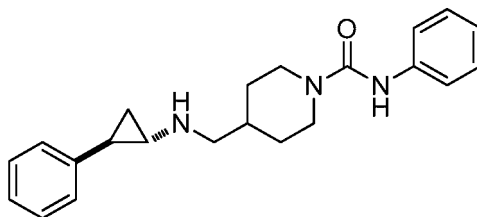
подальшим додаванням 2-брометанолу (29,9 мг, 0,239 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при 80 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім фільтрували й упарювали.

2,2,2-Трифтор-N-((1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл)метил)-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід (40 мг, 0,103 ммоль, вихід 55,8 %) виділяли у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,07-7,37 (м, 5H), 3,75-3,87 (м, 2H), 3,57-3,66 (м, 1H), 3,49-3,57 (м, 1H), 3,46 (т, J=6,06 Гц, 1H), 3,36-3,41 (м, 3H), 3,19 (т, J=3,79 Гц, 1H), 2,78-3,04 (м, 2H), 2,56-2,76 (м, 1H), 2,48 (ддд, J=3,54, 6,51, 10,17 Гц, 1H), 1,96-2,15 (м, 1H), 1,87 (тд, J=2,91, 10,80 Гц, 2H), 1,63 (дт, J=5,24, 10,23 Гц, 1H), 1,39-1,57 (м, 3H); LC-MS Rt=0,76 хв; MS (ESI): 371,2 [M+H]<sup>+</sup>.

d) 2-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанол  
До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл)метил)-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (40 мг, 0,108 ммоль) в етанолі (2 мл) додавали 1 М NaOH (1 мл, 1,000 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 1 години. Потім додавали 10 мл етилацетату. Шари розділяли, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 % AcCN:H<sub>2</sub>O градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину NH<sub>4</sub>OH, концентрували та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали. 2-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанол (10 мг, 0,035 ммоль, вихід 32,1 %) виділяли у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,19-7,28 (м, 2H), 7,10-7,16 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H), 3,70 (т, J=6,32 Гц, 2H), 2,95-3,08 (м, 2H), 2,61 (д, J=6,82 Гц, 2H), 2,54 (т, J=6,19 Гц, 2H), 2,25-2,37 (м, 1H), 2,02-2,16 (м, 2H), 1,92 (ддд, J=3,28, 5,87, 9,28 Гц, 1H), 1,69-1,85 (м, 2H), 1,49-1,64 (м, J=3,54, 7,48, 7,48, 14,84 Гц, 1H), 1,20-1,36 (м, 2H), 1,08 (дт, J=4,77, 9,41 Гц, 1H), 1,01 (дт, J=5,59, 7,26 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,48 хв; MS (ESI): 275,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 12

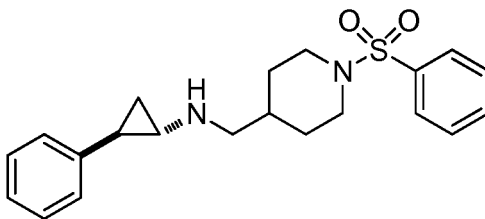
N-Феніл-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (60 мг, 0,184 ммоль) (Приклад 11b) у хлороформі (2 мл) додавали ізоціанатобензол (0,030 мл, 0,276 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl і шари розділяли. Органічний шар упарювали і масло розчиняли в етанолі (2 мл) і додавали 0,5 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім суміш упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 % AcCN:H<sub>2</sub>O градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину NH<sub>4</sub>OH, концентрували й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали. N-Феніл-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксамід (54 мг, 0,147 ммоль, вихід 80 %) виділяли у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,32-7,38 (м, 2H), 7,20-7,31 (м, 4H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,05-7,10 (м, 2H), 6,98-7,05 (м, 1H), 4,20 (д, J=12,63 Гц, 2H), 2,79-3,01 (м, 2H), 2,65 (д, J=6,57 Гц, 2H), 2,28-2,45 (м, 1H), 1,95 (ддд, J=3,16, 5,94, 9,35 Гц, 1H), 1,70-1,90 (м, 3H), 1,14-1,31 (м, 2H), 1,10 (дт, J=4,86, 9,47 Гц, 1H), 1,03 (дт, 1H); LC-MS Rt=0,56 хв; MS (ESI): 350,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 13

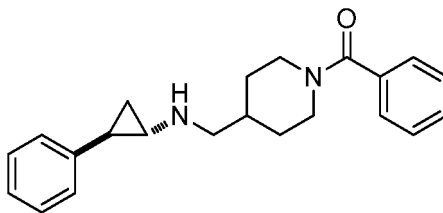
транс-2-Феніл-N-((1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл)метил) циклопропанамін



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) (Приклад 11b) у хлороформі (2 мл) додавали піридин (0,099 мл, 1,226 ммоль), з подальшим додаванням бензолсульфонілхлориду (0,059 мл, 0,460 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і шари розділяли. Органічний шар упарювали і масло розчиняли в етанолі (2 мл) і додавали 0,5 мл 1 М  $\text{NaOH}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім суміш упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$  градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , концентрували і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  та упарювали. транс-2-Феніл-N-((1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)циклопропанамін (10 мг, 0,026 ммоль, вихід 8,37 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7,76-7,85 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,52-7,66 (м, 2H), 7,15-7,28 (м, 2H), 7,06-7,16 (м, 1H), 6,97-7,05 (м, 2H), 3,77 (д,  $J=12,13$  Гц, 2H), 2,57 (дд,  $J=1,26, 6,82$  Гц, 2H), 2,13-2,35 (м, 3H), 1,72-1,97 (м, 3H), 1,36-1,54 (м,  $J=3,73, 3,73, 7,33, 7,33, 14,78$  Гц, 1H), 1,14-1,35 (м, 2H), 0,90-1,10 (м, 2H); LC-MS  $R_t=0,76$  хв; MS (ESI): 370,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 14

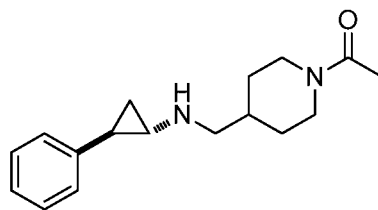
Феніл(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метанон



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (90 мг, 0,276 ммоль) (Приклад 11b) у хлороформі (2 мл) додавали триетиламін (0,115 мл, 0,827 ммоль), з подальшим додаванням бензоїлхлориду (0,053 мл, 0,414 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і шари розділяли. Органічний шар упарювали і масло розчиняли в етанолі (2 мл) і додавали 0,5 мл 1 М  $\text{NaOH}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім суміш упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$  градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , концентрували й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  та упарювали. Феніл(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метанон (45 мг, 0,128 ммоль, вихід 46,3 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7,44-7,50 (м, 3H), 7,36-7,43 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H), 4,66 (д,  $J=12,88$  Гц, 1H), 3,74 (д,  $J=12,63$  Гц, 1H), 3,03-3,22 (м, 1H), 2,87 (т,  $J=12,51$  Гц, 1H), 2,66 (дд,  $J=3,03, 6,32$  Гц, 2H), 2,22-2,37 (м, 1H), 1,80-2,05 (м, 3H), 1,74 (д,  $J=13,14$  Гц, 1H), 1,12-1,40 (м, 2H), 1,09 (дт,  $J=4,86, 9,47$  Гц, 1H), 0,98-1,05 (м, 1H); LC-MS  $R_t=0,81$  хв; MS (ESI): 335,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 15

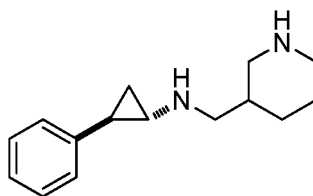
1-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанон



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 14 з використанням ацетилхлориду (0,030 мл, 0,414 ммоль), одержували 1-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етанон (28 мг, 0,098 ммоль, вихід 35,4 %) у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,18-7,28 (м, 2H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H), 4,53 (дд,  $J=2,02$ , 13,14 Гц, 1H), 3,93 (дд,  $J=1,64$ , 13,52 Гц, 1H), 3,02-3,20 (м, 1H), 2,48-2,73 (м, 3H), 2,27-2,42 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,93 (ддд,  $J=3,41$ , 5,94, 9,35 Гц, 1H), 1,72-1,88 (м, 3H), 1,12-1,27 (м, 1H), 1,09 (дт,  $J=4,86$ , 9,47 Гц, 2H), 0,98-1,06 (м, 1H); LC-MS  $R_t=0,55$  хв; MS (ESI): 273,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 16

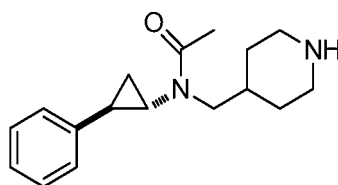
[транс-2-Фенілциклопропіл](3-піперидинілметил)амін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 4 з використанням 1,1-диметилетил 3-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піперидинкарбоксилату (84 мг, 0,254 ммоль), одержували [транс-2-фенілциклопропіл](3-піперидинілметил)амін (68 мг, 0,242 ммоль, вихід 95 %) у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,39 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 3,54 (д,  $J=11,37$  Гц, 1H), 3,40 (д,  $J=13,64$  Гц, 1H), 3,11-3,31 (м, 2H), 3,04 (дд,  $J=3,66$ , 8,21 Гц, 1H), 2,97 (тд,  $J=3,54$ , 13,14 Гц, 1H), 2,86 (т,  $J=12,13$  Гц, 1H), 2,57-2,71 (м, 1H), 2,36 (ддд,  $J=4,29$ , 7,39, 11,05 Гц, 1H), 1,95-2,17 (м, 2H), 1,73-1,93 (м, 1H), 1,65 (дддд,  $J=2,15$ , 4,48, 6,54, 10,58 Гц, 1H), 1,24-1,53 (м, 2H); LC-MS  $R_t=0,49$  хв; MS (ESI): 231,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 17

N-(транс-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід



а) трет-Бутил 4-((N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил) піперидин-1-карбоксилат  
До розчину трет-бутил 4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно) метил)піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, 80 мг, 0,242 ммоль) у хлороформі (5 мл) додавали триетиламін (0,067 мл, 0,484 ммоль), з подальшим додаванням ацетилхлориду (0,022 мл, 0,315 ммоль). Розчин перемішували протягом 1 години і потім додавали воду (5 мл). Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Розчин потім упарювали. трет-Бутил 4-((N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,198 ммоль, вихід 82 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  7,30-7,37 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,08 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 4,03-4,25 (м, 2H), 3,53 (дд,  $J=7,58$ , 13,64 Гц, 1H), 3,06-3,25 (м, 1H), 2,78-2,87 (м, 1H), 2,61-2,77 (м, 2H), 2,22 (тд,  $J=2,65$ , 4,86 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,82-1,98 (м, 1H), 1,54-1,72 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,36-1,45 (м, 2H), 1,06-1,25 (м, 2H); LC-MS  $R_t=1,09$  хв; MS (ESI): 373,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

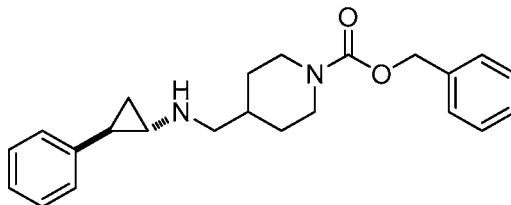
б) N-(транс-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід

Розчин трет-бутил 4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (80 мг, 0,215 ммоль) у хлороформі (3 мл) та трифтороцтовій кислоті (TFA) (1 мл) перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали і масло розподіляли між 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином,

сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. N-(транс-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід (48 мг, 0,159 ммоль, вихід 73,8 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,27-7,39 (м, 2H), 7,11-7,26 (м, 3H), 3,51 (дд,  $J=7,71$ , 13,52 Гц, 1H), 3,28 (дд,  $J=6,95$ , 13,52 Гц, 1H), 3,04-3,18 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 2,53-2,71 (м, 2H), 2,33 (ддд,  $J=3,54$ , 6,51, 9,92 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,84-2,00 (м, 1H), 1,63-1,82 (м, 2H), 1,37-1,60 (м, 2H), 1,02-1,38 (м, 2H); LC-MS Rt=0,60 хв; MS (ESI): 273,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 18

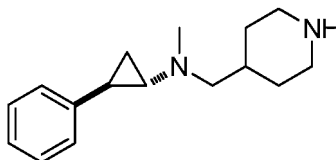
Бензил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат



До розчину гідрохлориду транс-2-фенілциклопропанаміну (1,087 г, 6,41 ммоль) в N,N-диметилформаміді (DMF) (30 мл) додавали карбонат калію (1,771 г, 12,81 ммоль), з подальшим додаванням бензил 4-(бромметил)піперидин-1-карбоксилату (1 г, 3,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом ночі. Додавали воду (80 мл), з подальшим додаванням 80 мл етилацетату. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Масло очищали через колонку з силікагелем (DCM до 100 % EtOAc). Фракції збирали та упарювали. Масло додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$  градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , концентрували та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  та упарювали. Бензил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,391 ммоль, вихід 12,21 %) виділяли у вигляді жовтої рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) 5,728-7,41 (м, 5H), 7,18-7,27 (м, 2H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,00-4,29 (м, 2H), 2,67-2,97 (м, 2H), 2,61 (д,  $J=6,82$  Гц, 2H), 2,26-2,36 (м, 1H), 1,92 (ддд,  $J=3,28$ , 5,87, 9,28 Гц, 1H), 1,64-1,84 (м, 3H), 0,91-1,24 (м, 4H); LC-MS Rt=0,83 хв; MS (ESI): 365,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 19

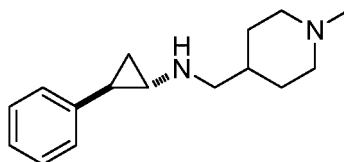
4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин



До розчину трет-бутил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, 100 мг, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) і N,N-диметилформаміді (DMF) (0,5 мл) додавали карбонат калію (125 мг, 0,908 ммоль), з подальшим додаванням йодметану (0,038 мл, 0,605 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$  градієнт, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою водного розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , концентрували та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали. Масло розчиняли в 2 мл діоксану і 1 мл  $\text{HCl}$ . Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 15 хвилин і потім упарювали насуху. 4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин (12 мг, 0,041 ммоль, вихід 13,41 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,35 (д,  $J=4,29$  Гц, 2H), 7,14-7,30 (м, 3H), 3,47 (д,  $J=13,14$  Гц, 2H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,12-3,27 (м, 2H), 3,09 (д,  $J=8,34$  Гц, 3H), 2,89-3,05 (м, 1H), 2,77-2,89 (м, 1H), 2,04-2,52 (м, 3H), 1,83 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 1,37-1,73 (м, 3H); LC-MS Rt=0,38 хв; MS (ESI): 245,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 20

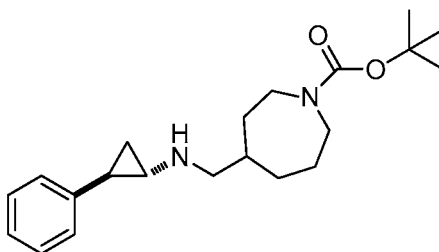
[(1-Метил-4-піперидинил)метил][транс-2-фенілциклопропіл]амін



Суміш [транс-2-фенілциклопропіл]аміну (540 мг, 4,05 ммоль), 1-метил-4-піперидинкарбальдегіду (506 мг, 3,98 ммоль) і AcOH (1 мл, 0,017 ммоль) у хлороформі (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (947 мг, 4,47 ммоль) і перемішування продовжували протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ТГФ-CHCl<sub>3</sub> (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 40г колонка) із одержанням чистої кінцевої сполуки (166 мг, вихід 13 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини: LC-MS (ES) m/z=245 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,17-7,27 (м, 2H), 7,06-7,15 (м, 1H), 6,97-7,06 (м, 2H), 2,64-2,77 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 2,27 (шир.с, 1H), 2,18 (ддд, J=3,28, 4,23, 7,14 Гц, 1H), 2,08-2,15 (м, 3H), 1,70-1,83 (м, 2H), 1,57-1,70 (м, 2H), 1,30 (ддд, J=4,29, 7,26, 10,93 Гц, 1H), 1,01-1,16 (м, 2H), 0,86-0,98 (м, 2H).

#### Приклад 21

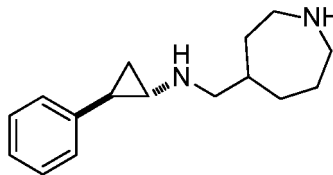
1,1-Диметилетил 4-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}-метил)гексагідро-1H-азепін-1-карбоксилат



Суміш [транс-2-фенілциклопропіл]аміну (496 мг, 3,72 ммоль), 1,1-диметилетил 4-формілгексагідро-1H-азепін-1-карбоксилату (871 мг, 3,83 ммоль) і AcOH (1 мл, 0,017 ммоль) у хлороформі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (950 мг, 4,48 ммоль) і перемішування продовжували протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ТГФ-CHCl<sub>3</sub> (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-40 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 40г колонка) із одержанням бажаного продукту (168 мг, 12 %) у вигляді блідо-жовтого масла. LC-MS (ES) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 22

N-(Гексагідро-1H-азепін-4-ілметил)-транс-2-фенілциклопропанамін

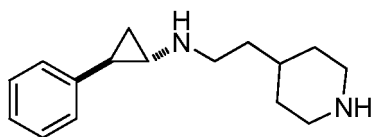


Хлороформ (50 мл) додавали в 200-мл круглодонну колбу, що містить трет-бутил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)азепан-1-карбоксилат (49,4 мг, 0,143 ммоль) із одержанням суспензії. Додавали HCl/1,4-діоксан (12 мл, 48,0 ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після завершення залишок адсорбували безпосередньо на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 4г колонка). Фракції збирали, розчинники видаляли і здійснювали поглинання одержаного залишку в MeOH (2 мл). Додавали надлишкову кількість 2M HCl в Et<sub>2</sub>O і перемішували протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли із одержанням 2HCl солі бажаного продукту (28 мг, вихід 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини: LC-MS (ES) m/z=245 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,18-1,32 (м, 1H) 1,36 (д, J=1 1,37 Гц, 1H)

1,54-1,79 (м, 3H) 1,80-1,96 (м, 2H) 2,06 (шир.с, 2H) 2,54-2,64 (м, 1H) 2,97 (шир.с, 5H) 3,06-3,27 (м, 2H) 7,14-7,26 (м, 3H) 7,27-7,35 (м, 2H) 9,03 (шир.с, 2H) 9,38-9,62 (м, 2H).

Приклад 23

[транс-2-Фенілциклопропіл][2-(4-піперидиніл)етил]амін



5

а) 1,1-диметилетил 4-(2-[[транс-2-фенілциклопропіл]аміно]етил)-1-піперидинкарбоксилат

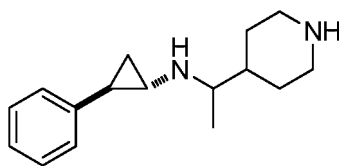
Суміш [транс-2-фенілциклопропіл]аміну (668 мг, 5,02 ммоль), 1,1-диметилетил 4-(2-оксоетил)-1-піперидинкарбоксилату (1,04 г, 4,58 ммоль) і АсОН (1 мкл, 0,017 ммоль) у хлороформі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (1,03 г, 4,86 ммоль) і перемішування продовжували протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували за допомогою ТГФ- $\text{CHCl}_3$  (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2  $[\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}]/\text{CHCl}_3$ ; 12г колонка) із одержанням бажаного продукту. Цей продукт додатково очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією на системі Gilson (колонка C18: 0,1 % Мурашиної кислоти  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , 95-5 %) із одержанням вказаної в заголовку сполуки (222 мг, вихід 13 %) у вигляді жовтого масла: LC-MS (ES)  $m/z=345$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

б) [транс-2-фенілциклопропіл][2-(4-піперидиніл)етил]амін

Хлороформ (50 мл) додавали в 200-мл круглодонну колбу, що містить трет-бутил 4-(2-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-карбоксилат (161 мг, 0,467 ммоль). Додавали  $\text{HCl}/1,4$ -діоксан (1 мл, 4,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після завершення залишок адсорбували безпосередньо на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2  $[\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}]/\text{CHCl}_3$ ; 4г колонка). Фракції збирали, розчинники видаляли і здійснювали поглинання одержаного залишку в  $\text{MeOH}$  (2 мл). Додавали надлишкову кількість 2М  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли із одержанням 2HCl солі бажаного продукту (35 мг, вихід 22 %) у вигляді коричневої твердої речовини: LC-MS (ES)  $m/z=245$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,39 (шир.с, 1H) 1,51 (шир.с, 4H) 1,79 (шир.с, 3H) 2,00 (шир.с, 2H) 2,61 (шир.с, 1H) 3,02 (шир.с, 3H) 3,29 (шир.с, 1H) 3,35-3,53 (м, 2H) 7,17-7,28 (м, 3H) 7,28-7,36 (м, 2H).

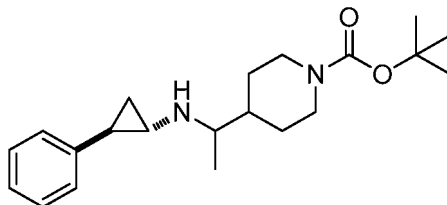
Приклад 24

[транс-2-Фенілциклопропіл][1-(4-піперидиніл)етил]амін



35

а) 1,1-диметилетил 4-(1-[[транс-2-фенілциклопропіл]аміно]етил)-1-піперидинкарбоксилат



40

Суміш [транс-2-фенілциклопропіл]аміну (116 мг, 0,871 ммоль), 1,1-диметилетил 4-ацетил-1-піперидинкарбоксилату (110 мг, 0,484 ммоль) і АсОН (1 мкл, 0,017 ммоль) у хлороформі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (196 мг, 0,925 ммоль) і перемішування продовжували протягом 18 годин. Після завершення до реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували за допомогою  $\text{CHCl}_3$  (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували.

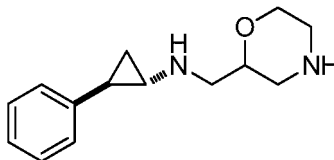
Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 12г колонка) із одержанням бажаного продукту. Цей продукт додатково очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією на системі Gilson (колонка C18: 0,1 % Мурашиної кислоти H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, 95-5 %) із одержанням чистої вказаної в заголовку сполуки (67 мг, вихід 22 %) у вигляді безбарвного масла: LC-MS (ES) m/z=345 (M+H)<sup>+</sup>.

b) [транс-2-фенілциклопропіл][1-(4-піперидиніл)етил]амін

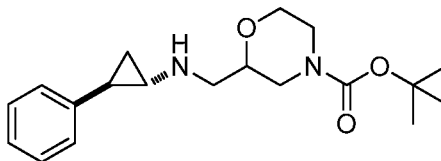
Хлороформ (5 мл) додавали в 200-мл круглодонну колбу, що містить 1,1-диметилетил 4-(1-{{[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}етил)-1-піперидинкарбоксилат (67 мг, 0,194 ммоль), із одержанням суспензії. Додавали HCl/1,4-діоксан (1,5 мл, 6,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після завершення розчинники видаляли, додавали MeOH (1 мл) і суміш очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією на системі Gilson (колонка C18: 0,1 % Мурашиної кислоти H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, 95-5 %) із одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини LC-MS (ES) m/z=245 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 7,93 (с, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,17-7,30 (м, 3H), 3,46-3,59 (м, 3H), 2,95-3,14 (м, 3H), 2,50-2,63 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 3H), 1,59-1,76 (м, 3H), 1,48 (т, J=7,71 Гц, 1H), 1,39 (д, J=6,82 Гц, 3H).

Приклад 25

N-(2-Морфолінілметил)-транс-2-фенілциклопропанамін



a) 1,1-Диметилетил-2-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-4-морфолінкарбоксилат



Суміш [транс-2-фенілциклопропіл]аміну (125 мг, 0,939 ммоль), 1,1-диметилетил 2-форміл-4-морфолінкарбоксилату (211 мг, 0,980 ммоль) і AcOH (1 мкл, 0,017 ммоль) у хлороформі (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (201 мг, 0,948 ммоль) і перемішування продовжували протягом 18 годин. Після завершення додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою CHCl<sub>3</sub> (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-80 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 12г колонка) із одержанням бажаного продукту у вигляді жовтого масла LC-MS (ES) m/z=333 (M+H)<sup>+</sup>.

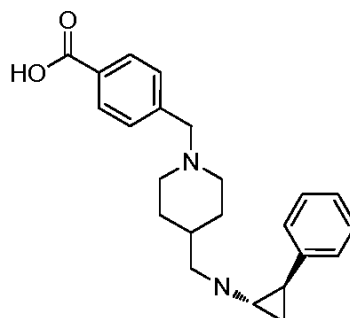
b) N-(2-морфолінілметил)-транс-2-фенілциклопропанамін

Хлороформ (5 мл) додавали в 200-мл круглодонну колбу, що містить 1,1-диметилетил 2-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)-4-морфолінкарбоксилат (330 мг, 0,993 ммоль), із одержанням суспензії. Додавали HCl/1,4-діоксан (6,20 мл, 24,82 ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після завершення до реакційної суміші додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і суміш екстрагували за допомогою ТГФ-CHCl<sub>3</sub> (2×50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок адсорбували на діоксиді кремнію і очищали колонковою хроматографією на системі ISCO Companion (градієнт 0-100 % 80:20:2 [CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH]/CHCl<sub>3</sub>; 12г колонка). Сполуку додатково очищали обернено-фазовою колонковою хроматографією на системі Gilson (колонка C18: 0,1 % Мурашиної кислоти H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, 95-5 %) із одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла бурштинового кольору LC-MS (ES) m/z=233 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7,22 (т, J=7,58 Гц, 2H), 7,11 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,08 Гц, 2H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,35-3,43 (м, 2H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,52-2,70 (м, 4H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,22 (кв.д, J=2,40, 4,59 Гц, 1H), 1,76 (ддд, J=2,91, 5,94, 9,09 Гц, 1H), 0,86-1,01 (м, 2H).

Приклад 26

4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота

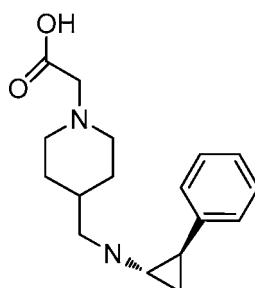




До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (200 мг, 0,613 ммоль, Приклад 11b) і 4-(бромметил)бензойної кислоти (198 мг, 0,919 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) додавали карбонат калію (254 мг, 1,838 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 90 °С. Реакційну суміш потім фільтрували та упарювали. Неочищене масло змішували з 10 мл 10 % оцтової кислоти і 10 мл етилацетату. Шари розділяли і органічний шар зливали. Водний шар нейтралізували за допомогою 1 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і продукт екстрагували в 10 мл етилацетату. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали. Масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім суміш концентрували. Розчин потім розподіляли між 2 мл води і 5 мл етилацетату. Органічний шар відокремлювали і упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (2 до 10 % AcCN:H<sub>2</sub>O, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. До кожної фракції додавали 1 мл 1 М HCl і фракції упарювали насуху. 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (50 мг, 0,118 ммоль, вихід 19,33 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,16 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,33 Гц, 2H), 4,44 (шир.с, 2H), 3,57 (д, J=11,62 Гц, 2H), 3,07-3,27 (м, 4H), 3,04 (дт, J=3,95, 7,52 Гц, 1H), 2,59 (ддд, J=3,54, 6,57, 10,11 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,89 Гц, 3H), 1,54-1,81 (м, 3H), 1,42 (кв., 1H); LC-MS Rt=0,47 хв; MS (ESI): 365,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 27

2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)оцтова кислота



Стадія 1.

трет-бутил 2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл) ацетат

До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (200 мг, 0,613 ммоль, Приклад 11b) в ацетонітрилі (5 мл) додавали карбонат калію (254 мг, 1,838 ммоль), з подальшим додаванням трет-бутил 2-бромацетату (155 мг, 0,797 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 4 годин. Суспензію фільтрували та упарювали. Масло суспендували в 2 мл діоксану і 2 мл 1 М NaOH. Розчин перемішували протягом 1 години, потім вводили в систему препаративної ВЕРХ (5 до 30 % AcCN:H<sub>2</sub>O, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Об'єднані фракції нейтралізували за допомогою NH<sub>4</sub>OH і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили, фільтрували і упарювали насуху. трет-Бутил 2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)ацетат (55 мг, 0,152 ммоль, вихід 24,75 %) виділяли у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,20-7,31 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 6,99-7,09 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,91-3,03 (м, 2H), 2,62 (д, J=7,07 Гц, 2H), 2,28-2,36 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 2H), 1,92 (ддд, J=3,28, 5,87, 9,28 Гц, 1H), 1,68-1,83 (м, 2H), 1,52-1,63 (м, 1H), 1,44-1,52 (м, 9H), 1,31 (кв.д, J=3,92, 12,34 Гц, 2H), 1,08 (дт, J=4,86, 9,47 Гц, 1H), 1,02 (дт, J=5,59, 7,26 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,58 хв; MS (ESI): 345,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2.

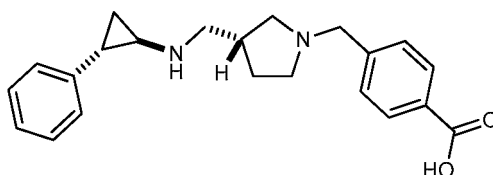
2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)оцтова кислота

Розчин трет-бутил 2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піперидин-1-іл)ацетату (40 мг, 0,116 ммоль) в HCl-1 M (5 мл, 165 ммоль) перемішували при 50 °C протягом 24 годин.

5 Розчин упарювали. Масло суспендували в ацетонітрилі, обробляли ультразвуком та фільтрували. 2-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)оцтову кислоту (25 мг, 0,073 ммоль, 63,0 % вихід) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,17-7,29 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 3,74 (дд, J=1,52, 3,79 Гц, 2H), 3,11-3,29 (м, 4H), 3,05 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,61 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,15 (д, J=14,91 Гц, 3H), 1,73 (д, 2H), 1,62 (ддд, J=4,29, 6,63, 10,55 Гц, 1H), 1,37-1,49 (м, 1H); LC-MS Rt=0,39 хв; MS (ESI): 289,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 28A

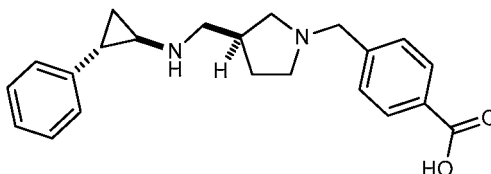
4-(((3R)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піролідиніл]метил}бензойна кислота  
Ди HCl сіль



15

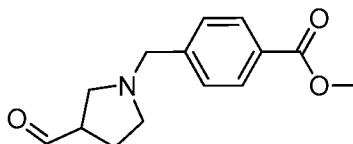
Приклад 28B

4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піролідиніл]метил}бензойна кислота  
Ди HCl сіль



20

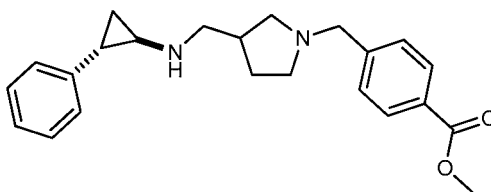
Метил 4-[(3-форміл-1-піролідиніл)метил]бензоат



Трет-Бутил 3-формілпіролідін-1-карбоксилат (4,75 г, 23,84 ммоль) розчиняли в дихлорметані (DCM) (20 мл). Додавали трифтороцтову кислоту (15 мл, 195 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після концентрації додавали ацетонітрил (100 мл), з подальшим додаванням метил 4-(бромметил)бензоату (6,55 г, 28,6 ммоль) і карбоната калію (16,47 г, 119 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш фільтрували та концентрували. Додавали дихлорметан (75 мл) і розчин промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0 % до 100 % EtOAc:гексан; колонка з 50г-HP-силікагелем). Одержували 2,00 г. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,99-2,23 (м, 2H), 2,46-2,57 (м, 1H), 2,60-2,79 (м, 2H), 2,88-2,99 (м, 2H), 3,68 (д, J=4,29 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 7,40 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,93-8,09 (м, 2H), 9,66 (д, J=2,02 Гц, 1H);

30

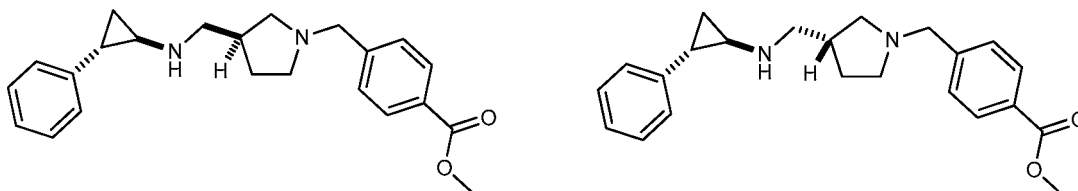
Метил 4-[(3-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піролідиніл]метил}бензоат



35

Розчин (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (300 мг, 2,252 ммоль) і метил 4-((3-формілпіролідін-1-іл)метил)бензоату (501 мг, 2,027 ммоль) у метанолі (50 мл) нагрівали до

температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали ціаноборогідрид натрію (212 мг, 3,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування додавали дихлорметан і розчин промивали водою, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. ВЕРХ очищення (обернена фаза) здійснювали на колонці Gemini NX 5мкм C18 110A, AXIA, 100×30,00 мм 5 мікрон. Використовували 7 хв градієнт (0 %  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % Мурашиної кислоти до 55 %  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % Мурашиної кислоти) з УФ детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину  $\text{HCl}$  та концентрували. Лише бажаний складний ефір спостерігали при аналізі LCMS фракцій перед концентруванням. Одержували 300 мг суміші діастереомерів.



Метод Препаративної Хіральної ВЕРХ для розділення діастереомерів:

Chiralpak AS-H, 5 мікрон

(30 мм × 250 мм)

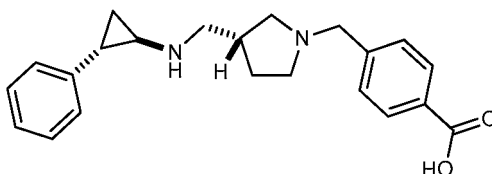
240 нм УФ

45 мл/хвилин. 20 °C

95:5:0,1 ацетонітрил:IPA:ізопропіламін (ізократн.)

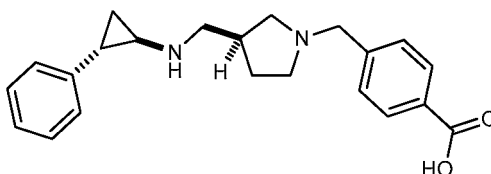
Суміш (160 мг) розчиняли в 8 мл рухливої фази з декількома краплями ізопропіламіну. Здійснювали 4 введення проб приблизно по 40 мг. Спостерігали чисте вихідне розділення двох діастереомерів.

4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піролідиніл)метил}бензойна кислота  
Ди  $\text{HCl}$  сіль



До розчину метил 4-((3-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піролідин-1-іл)метил)бензоату (71 мг, 0,195 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали 1н розчин гідроксиду натрію (1 мл, 1,000 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою ВЕРХ (обернено-фазова) на колонці Gemini NX 5мкм C18 110A, AXIA n (100×30,00мм 5 мікрон). Використовували 7 хв градієнт (0 %  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % Мурашиної кислоти до 25 %  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % Мурашиної кислоти) з УФ детекцією при 214 нм. До кожної фракції, що містить продукт, додавали 1 мл концентрованої  $\text{HCl}$  і фракції концентрували. Одержували 44 мг ди  $\text{HCl}$  солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  м.д. 1,42 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,60 (ддд,  $J=10,55, 6,63, 4,29$  Гц, 1H), 2,00 (д,  $J=10,86$  Гц, 1H), 2,43 (шир.с, 1H), 2,58 (ддд,  $J=10,29, 6,63, 3,54$  Гц, 1H), 2,81-3,00 (м, 1H), 3,04 (ддд,  $J=7,64, 4,29, 3,98$  Гц, 1H), 3,42 (д,  $J=7,33$  Гц, 2H), 3,48-3,80 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 7,17-7,29 (м, 3H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,72 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H); MS(ES)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  351,2; Хіральна ВЕРХ >99 % еі.

4-(((3S)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піролідиніл)метил}бензойна кислота  
Ди  $\text{HCl}$  сіль



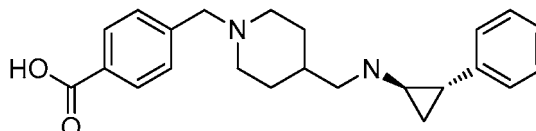
До розчину метил 4-((3-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піролідин-1-іл)метил)бензоату (71 мг, 0,195 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (1 мл, 0,195 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом уїкенда. Реакційну суміш концентрували і ВЕРХ очищення (обернена фаза) здійснювали на колонці Gemini NX 5мкм C18 110A, AXIA (100×30,00 мм 5 мікрон). Використовували 7 хв градієнт (0 % АсCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % Мурашиної кислоти до 25 % АСN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % Мурашиної кислоти) з УФ детекцією при 214 нм. До кожної фракції, що містить продукт, додавали 1 мл концентрованої HCl і фракції концентрували. Одержували 42 мг ди HCl солі.

MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 351,3

Хіральна ВЕРХ >99 % еі

Приклад 29

4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Стадія 1.

трет-Бутил 4-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)метил)бензоат

трет-Бутил 4-(бромметил)бензоат (1 г, 3,13 ммоль) і піперидин-4-ілметанол (0,361 г, 3,13 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (25 мл). Додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,300 г, 9,40 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та упарювали. Одержану тверду речовину розподіляли між етилацетатом (50 мл) і 1 М HCl (50 мл). Шари розділяли і водний шар промивали етилацетатом і органічні шари зливали. Водний шар підлужували за допомогою 8 М NaOH до pH ~10 і екстрагували 2 рази за допомогою 50 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. трет-Бутил 4-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)метил)бензоат (0,95 г, 2,99 ммоль, вихід 95 %) виділяли у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,95 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,08 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,51 (д, J=6,57 Гц, 2H), 2,90 (д, J=11,37 Гц, 2H), 1,94-2,04 (м, 2H), 1,73 (д, J=14,15 Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,40-1,56 (м, 2H), 1,30-1,37 (м, 2H); LC-MS Rt=0,67 хв; MS (ESI): 306,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадія 2.

трет-Бутил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил)бензоат

До розчину оксалілхлориду (0,408 мл, 4,67 ммоль) в дихлорметані (5 мл) при -60 °C додавали розчин DMSO (0,508 мл, 7,15 ммоль) в 15 мл дихлорметану протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -60 °C. Додавали розчин трет-бутил 4-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)метил) бензоату (950 мг, 3,11 ммоль) в 5 мл дихлорметану протягом 10 хвилин при -60 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -60 °C, потім додавали триетиламін (2,168 мл, 15,55 ммоль) і через 10 хвилин додавали 10 мл води. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Шари розділяли. pH Водного шару доводили до ~7 за допомогою 1 М HCl і потім екстрагували за допомогою 20 мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали на колонці з діоксидом кремнію з використанням для елюювання EtOAc, із одержанням трет-бутил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил)бензоату (550 мг, 1,722 ммоль, вихід 55,4 %) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,67 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,34 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,75-2,92 (м, 2H), 2,21-2,35 (м, 1H), 2,14 (т, J=10,48 Гц, 2H), 1,91 (дд, J=2,78, 13,14 Гц, 2H), 1,65-1,81 (м, 2H), 1,58-1,64 (м, 9H); LC-MS Rt=0,69 хв; MS (ESI): 304,2 [M+H]<sup>+</sup>, 322,2 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 336,6 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадія 3.

трет-Бутил 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат

До розчину трет-бутил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил)бензоату (6,7 г, 22,08 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін (3,53 г, 26,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціанотригідроборат натрію (2,082 г, 33,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду (50 мл). Реакційну суміш концентрували і додавали 50 мл дихлорметану. Шари розділяли. Органічні шари промивали 10 % оцтовою кислотою (50 мл). Шари розділяли і повільно

додавали 50 мл насиченого сольового розчину, при цьому відбувалося осадження твердих часток. Тверду речовину фільтрували та суспендували в ізопропанолі. Суспензію обробляли ультразвуком та фільтрували.

трет-Бутил 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат (5,8 г, 13,65 ммоль, вихід 61,8 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,07 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,10-7,28 (м, 3H), 4,43 (шир.с, 2H), 3,54 (д, J=10,86 Гц, 2H), 3,08-3,26 (м, 4H), 3,03 (дт, J=3,76, 7,39 Гц, 1H), 2,54-2,71 (м, 1H), 2,03-2,29 (м, 3H), 1,67-1,84 (м, 2H), 1,58-1,67 (м, 10H), 1,40 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,76 хв; MS (ESI): 421,4 [M+H] $^+$ .

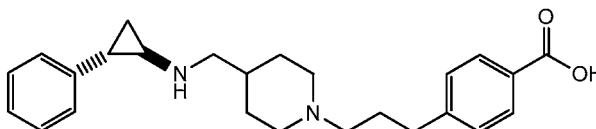
Стадія 4.

4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота

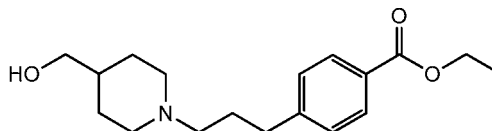
Суспензію трет-бутил 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) піперидин-1-іл)метил)бензоату (5,8 г, 13,79 ммоль) в HCL-1 M (80 мл, 80 ммоль) нагрівали до 89 °C (внутрішня температура) протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і витримували на крижаній бані протягом 1 години і потім фільтрували. 4-((4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (3,8 г, 8,25 ммоль, вихід 59,8 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,14-7,28 (м, 3H), 4,45 (шир.с, 2H), 3,55 (д, J=10,36 Гц, 2H), 3,07-3,29 (м, 4H), 3,04 (дт, J=3,98, 7,71 Гц, 1H), 2,61 (ддд, J=3,66, 6,57, 10,23 Гц, 1H), 1,98-2,31 (м, 3H), 1,72 (шир.с, 2H), 1,62 (ддд, J=4,42, 6,51, 10,55 Гц, 1H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,49 хв; MS (ESI): 365,3 [M+H] $^+$ .

Приклад 30

4-{3-[4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил]-1-піперидиніл}пропіл}бензойна кислота 2HCl

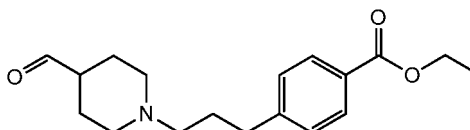


Етил 4-(3-[4-(гідроксиметил)-1-піперидиніл]пропіл}бензоат



Етил 4-(3-оксопропіл)бензоат (1000 мг, 4,85 ммоль) і піперидин-4-ілметанол (726 мг, 6,30 ммоль) у метанолі (25 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціаноборогідрид натрію (457 мг, 7,27 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після концентрування додавали дихлорметан і розчин промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали через Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан для видалення домішок, потім 0 % до 20 % MeOH:DCM; колонка з силікагелем 50г-HP) із одержанням 800 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  м.д. 1,40 (т, 5H), 1,48-1,64 (м, 1H), 1,78 (д, J=11,87 Гц, 2H), 1,91 (квін., J=7,71 Гц, 2H), 2,04 (т, J=11,12 Гц, 2H), 2,38-2,53 (м, 2H), 2,71 (т, J=7,58 Гц, 2H), 3,03 (д, J=11,62 Гц, 2H), 3,51 (д, J=6,32 Гц, 2H), 4,38 (кв., J=7,24 Гц, 2H), 7,11-7,40 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,08 Гц, 2H); MS(ES) [M+H] $^+$  306,2.

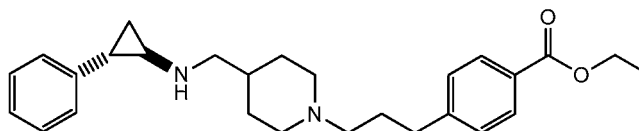
Етил 4-{3-(4-форміл-1-піперидиніл)пропіл}бензоат



Розчин оксалілхлориду (2,66 мл, 30,4 ммоль) у дихлорметані (150 мл) охолоджували на бані сухий лід/ацетон. Додавали по краплях DMSO (3,29 мл, 46,3 ммоль). Через 10 хвилин додавали по краплях етил 4-(3-(4-гідроксиметил) піперидин-1-іл)пропіл}бензоат (4,88 г, 15,98 ммоль), розчинений в дихлорметані. Через 15 хвилин додавали по краплях триетиламін (13,36 мл, 96

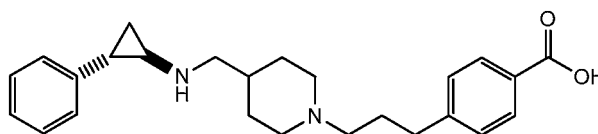
ммоль). Реакційну суміш перемішували на бані сухий лід/ацетон з поступовим нагріванням до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували на роторному випарнику для випаровування DCM. Залишок очищали через Biotage (0 % до 100 %) EtOAc:гексан; потім 0 % до 20 % MeOH:EtOAc; колонка з силікагелем 50г-HP із одержанням 4,25 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,40 (т,  $J=7,20$  Гц, 3H), 1,64-1,78 (м, 2H), 1,78-2,01 (м, 4H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,31-2,40 (м, 2H), 2,69 (т,  $J=7,58$  Гц, 2H), 2,79-2,91 (м, 2H), 4,37 (кв.,  $J=7,07$  Гц, 2H), 7,06-7,38 (м, 2H), 7,87-8,07 (м, 2H), 9,66 (д, 1H); MS(ES)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  304,2.

Етил 4-{3-[4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]-1-піперидиніл]пропіл}бензоат



Розчин (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (1,051 г, 7,89 ммоль) і етил 4-(3-(4-формілпіперидин-1-іл)пропіл)бензоату (1,9 г, 6,26 ммоль) у метанолі (50 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали ціаноборогідрид натрію (0,590 г, 9,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після концентрування додавали дихлорметан і розчин промивали водою, потім насиченим сольовим розчином і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали через Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан; для видалення домішки, потім 0 % до 20 % MeOH:DCM для витягання продукту з колонки з силікагелем 50г-HP) із одержанням 1,18 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 0,90-1,18 (м, 2H), 1,20-1,36 (м, 2H), 1,40 (т,  $J=7,07$  Гц, 4H), 1,66-1,80 (м, 2H), 1,81-2,02 (м, 5H), 2,24-2,45 (м, 3H), 2,56-2,79 (м, 4H), 2,95 (д,  $J=10,86$  Гц, 2H), 4,38 (кв.,  $J=7,24$  Гц, 2H), 6,99-7,10 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,21-7,38 (м, 5H), 7,97 (д, 2H). MS(ES);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  421,3.

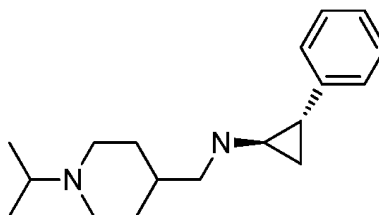
4-{3-[4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил]-1-піперидиніл]пропіл}бензойна кислота 2HCl



1М Гідроксид натрію (14,03 мл, 14,03 ммоль) додавали до розчину етил 4-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату (1,18 г, 2,81 ммоль) у метанолі (60 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою ВЕРХ (обернено-фазова) на колонці Gemini NX 5мкм C18 110A, AXIA, 100×30,00 мм 5 мікрон. Використовували 7 хв градієнт (0 %  $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % TFA до 40 %  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % TFA) з УФ детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl і концентрували насухо. Одержували 800 мг ди HCl солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  м.д. 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,61 (ддд,  $J=10,55$ , 6,51, 4,42 Гц, 3H), 2,01-2,26 (м, 5H), 2,60 (ддд,  $J=10,23$ , 6,57, 3,66 Гц, 1H), 2,82 (т,  $J=7,58$  Гц, 2H), 2,97-3,11 (м, 3H), 3,11-3,27 (м, 4H), 3,66 (д,  $J=12,13$  Гц, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 7,32 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 7,40 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,90-8,07 (м, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,3.

Приклад 31

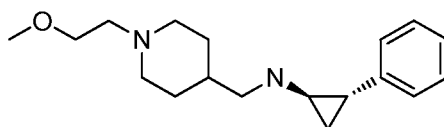
транс-N-((1-Ізопропілпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (200 мг, 0,613 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали карбонат калію (254 мг, 1,838 ммоль), з подальшим додаванням 2-бромпропану (98 мг, 0,797 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при 80 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 40 %  $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Розчин нейтралізували за допомогою 1 М NaOH, концентрували і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім суміш концентрували. Концентрований розчин потім розподіляли між 2 мл води і 5 мл EtOAc. Органічний шар відокремлювали і упарювали. Одержане масло розчиняли в 3 мл ацетонітрилу. Додавали 0,5 мл розчину 4 М HCl в діоксані. Додавали 3 мл діетилового ефіру додавали і твердий продукт, що утворився, фільтрували. транс-N-((1-Ізопропілпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (80 мг, 0,246 ммоль, вихід 40,1 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,40 (м, 2H), 7,13-7,28 (м, 3H), 3,43-3,63 (м, 3H), 3,21 (д, J=6,57 Гц, 2H), 3,11 (т, 2H), 3,04 (дт, J=3,98, 7,71 Гц, 1H), 2,49-2,69 (м, 1H), 2,17 (д, J=12,63 Гц, 3H), 1,56-1,86 (м, 3H), 1,34-1,48 (м, 7H); LC-MS Rt=0,42 хв; MS (ESI): 273,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 32

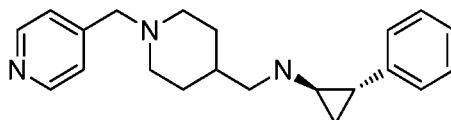
транс-N-((1-(2-Метоксіетил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 2-метоксиброметану (116 мг, 0,837 ммоль), одержували транс-N-((1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (87 мг, 0,254 ммоль, вихід 39,5 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,30-7,43 (м, 2H), 7,14-7,30 (м, 3H), 3,74-3,84 (м, 2H), 3,69 (д, J=12,13 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,34-3,40 (м, 2H), 3,21 (д, J=6,57 Гц, 2H), 2,99-3,16 (м, 3H), 2,60 (ддд, J=3,54, 6,51, 10,17 Гц, 1H), 2,13 (д, J=13,89 Гц, 3H), 1,53-1,79 (м, 3H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,41 хв; MS (ESI): 289,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 33

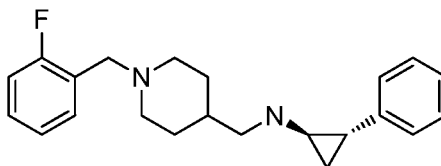
транс-2-Феніл-N-((1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)метил) циклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 4-(бромметил)піридину (144 мг, 0,837 ммоль), одержували транс-2-феніл-N-((1-(піридин-4-ілметил)піперидин-4-іл)метил)циклопропанамін (92 мг, 0,244 ммоль, вихід 37,9 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  9,01 (д, J=6,57 Гц, 2H), 8,39 (д, J=6,57 Гц, 2H), 7,29-7,41 (м, 2H), 7,10-7,29 (м, 3H), 4,71 (шир.с, 2H), 3,63 (д, 2H), 3,15-3,31 (м, 4H), 3,05 (дт, J=3,88, 7,64 Гц, 1H), 2,59 (ддд, J=3,79, 6,38, 10,04 Гц, 1H), 2,07-2,33 (м, 3H), 1,71-1,95 (м, 2H), 1,60 (ддд, J=4,55, 6,44, 10,48 Гц, 1H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,40 хв; MS (ESI): 322,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 34

транс-N-((1-(2-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін

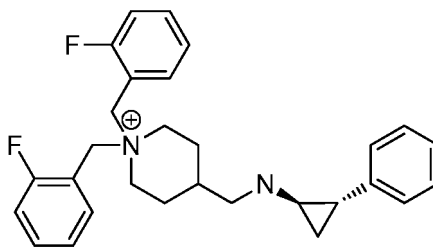


Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-2-фторбензолу (87 мг, 0,460 ммоль), одержували транс-N-((1-(2-фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (28 мг, 0,071 ммоль, вихід 23,15 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,48 (д, 2H), 7,76 (т, J=7,58 Гц,

1H), 7,55 (кв., J=6,32 Гц, 1H), 7,27-7,40 (м, 4H), 7,14-7,27 (м, 3H), 4,21-4,47 (м, 2H), 3,41 (д, J=1,52 Гц, 1H), 3,12-3,28 (м, 1H), 2,78-3,09 (м, 5H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,00 (д, J=11,87 Гц, 3H), 1,42-1,70 (м, 3H), 1,17-1,36 (м, 1H); LC-MS Rt=0,56 хв; MS (ESI): 339,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 35

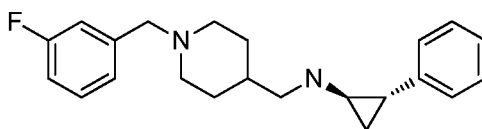
1,1-Біс(2-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-2-фторбензол (87 мг, 0,460 ммоль), одержували 1,1-біс(2-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид (45 мг, 0,088 ммоль, вихід 28,8 %) у вигляді білої пінистої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (шир.с, 2H), 7,57-7,85 (м, 4H), 7,38-7,52 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 3H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,11-7,18 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,40-3,77 (м, 5H), 2,85-3,12 (м, 5H), 2,59 (ддд, J=3,54, 6,25, 9,92 Гц, 1H), 1,87-2,24 (м, 5H), 1,52-1,66 (м, 1H), 1,16-1,30 (м, 1H); LC-Rt=0,70 хв; MS (ESI): 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 36

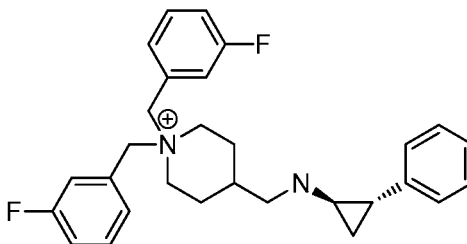
транс-N-((1-(3-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-3-фторбензолу (87 мг, 0,460 ммоль), одержували транс-N-((1-(3-фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (25 мг, 0,063 ммоль, вихід 20,67 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,55 (тд, J=5,94, 8,02 Гц, 1H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,17-7,36 (м, 6H), 4,37 (с, 2H), 3,56 (д, J=11,87 Гц, 2H), 3,20 (д, J=6,06 Гц, 2H), 3,06-3,17 (м, 2H), 3,03 (дт, J=3,88, 7,64 Гц, 1H), 2,58 (ддд, J=3,66, 6,32, 9,98 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,39 Гц, 3H), 1,49-1,78 (м, 3H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,56 хв; MS (ESI): 339,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 37

1,1-Біс(3-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид

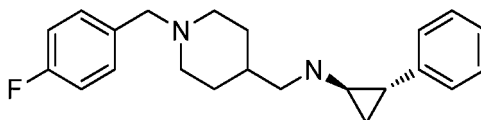


Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-3-фторбензолу (87 мг, 0,460 ммоль), одержували 1,1-біс(3-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид (36 мг, 0,071 ммоль, вихід 23,06 %) у вигляді білої пінистої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,65 (тд, J=5,81, 7,96 Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 2H), 7,49 (дд, J=2,15, 9,47 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=2,27, 8,46 Гц, 1H), 7,29-7,38 (м, 6H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,13-7,21 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,73-3,81 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 2H), 3,64 (шир.с, 1H), 3,58-3,63 (м, 2H), 3,20-3,31 (м, 2H), 3,02 (дт, J=4,07, 7,77 Гц, 1H), 2,58 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,16-2,36 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H), 1,87-2,00 (м, 1H), 1,60 (ддд, J=4,29, 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,71 хв; MS (ESI): 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 38

транс-N-((1-(4-Фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін

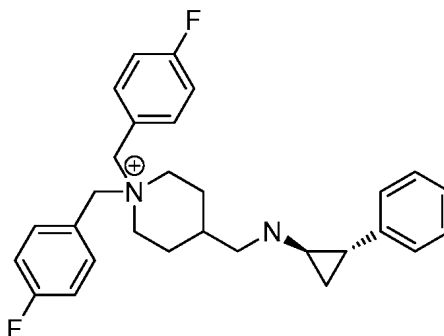




Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-4-фторбензолу (60,8 мг, 0,322 ммоль), одержували транс-N-((1-(4-фторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (53 мг, 0,134 ммоль, вихід 43,8 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,54-7,66 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,22-7,30 (м, 3H), 7,20 (д, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,55 (д, J=12,13 Гц, 2H), 3,20 (д, J=6,32 Гц, 2H), 2,98-3,14 (м, 3H), 2,58 (ддд, J=3,54, 6,51, 10,17 Гц, 1H), 2,12 (д, J=13,39 Гц, 3H), 1,51-1,82 (м, 3H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,58 хв; MS (ESI): 339,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 39

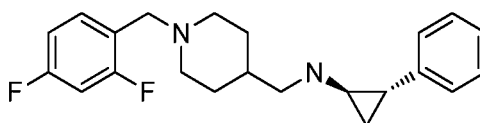
1,1-біс(4-Фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-4-фторбензолу (60,8 мг, 0,322 ммоль), одержували 1,1-біс(4-фторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий хлорид (28 мг, 0,055 ммоль, вихід 17,93 %) (36 мг, 0,071 ммоль, вихід 23,06 %) у вигляді білої пінистої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,70 (дд, J=5,05, 8,59 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=5,18, 8,72 Гц, 2H), 7,34 (т, J=8,59 Гц, 2H), 7,16-7,30 (м, 4H), 7,06-7,16 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,07 Гц, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,42-3,61 (м, 2H), 3,04-3,26 (м, 2H), 2,74 (д, J=6,82 Гц, 2H), 2,29 (дт, J=3,82, 7,26 Гц, 1H), 1,94-2,12 (м, 4H), 1,88 (ддд, J=3,28, 5,94, 9,22 Гц, 1H), 1,51-1,72 (м, 1H), 1,05-1,11 (м, 1H), 0,99-1,05 (м, 1H); LC-MS Rt=0,72 хв; MS (ESI): 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 40

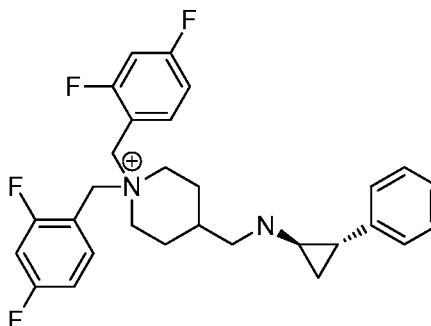
транс-N-((1-(2,4-Дифторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-2,4-дифторбензолу (57,7 мг, 0,279 ммоль), одержували транс-N-((1-(2,4-дифторбензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (50 мг, 0,121 ммоль, вихід 56,4 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,53-7,63 (м, 1H), 7,35-7,53 (м, 5H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,74 (м, 4H), 3,29 (д, J=6,57 Гц, 2H), 3,02 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J=3,66, 6,63, 10,42 Гц, 1H), 2,19-2,37 (м, 2H), 1,98-2,18 (м, 3H), 1,62 (ддд, J=4,29, 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,40 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,57 хв; MS (ESI): 357,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 41

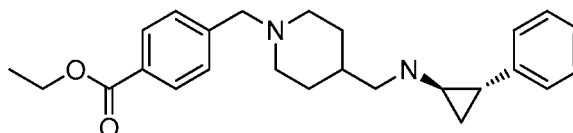
1,1-Біс(2,4-дифторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий бромід



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-2,4-дифторбензолу (57,7 мг, 0,279 ммоль), одержували 1,1-біс(2,4-дифторбензил)-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий бромід (20 мг, 0,034 ммоль, вихід 15,72 %) у вигляді білої пінистої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,53-7,63 (м, 1H), 7,35-7,53 (м, 5H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,66-3,74 (м, 4H), 3,29 (д,  $J=6,57$  Гц, 2H), 3,02 (дт,  $J=4,14$ , 7,64 Гц, 1H), 2,62 (ддд,  $J=3,66$ , 6,63, 10,42 Гц, 1H), 2,19-2,37 (м, 2H), 1,98-2,18 (м, 3H), 1,62 (ддд,  $J=4,29$ , 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,40 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS  $R_t=0,71$  хв; MS (ESI): 483,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 42

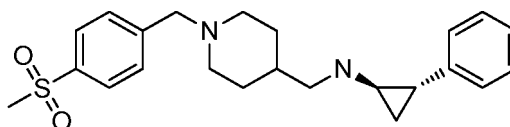
Етил 4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил) бензоат



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням метил 4-(бромметил)бензоату (73,7 мг, 0,322 ммоль), одержували етил 4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (25 мг, 0,055 ммоль, вихід 18,07 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,29-7,39 (м, 2H), 7,12-7,29 (м, 3H), 4,43 (шир.с, 2H), 4,41 (кв.,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,57 (д,  $J=11,87$  Гц, 2H), 3,20 (д,  $J=6,32$  Гц, 2H), 3,07-3,17 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 1H), 2,12 (д,  $J=13,64$  Гц, 3H), 1,52-1,77 (м, 3H), 1,42 (т,  $J=7,20$  Гц, 4H); LC-MS  $R_t=0,66$  хв; MS (ESI): 393,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 43

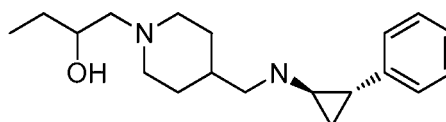
транс-N-((1-(4-(Метилсульфоніл)бензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-4-(метилсульфоніл)бензолу (80 мг, 0,322 ммоль), одержували транс-N-((1-(4-(метилсульфоніл)бензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (65 мг, 0,155 ммоль, вихід 50,6 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,93 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,63 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,18-7,31 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,91 (д,  $J=11,37$  Гц, 2H), 2,61 (дд,  $J=1,01$ , 6,82 Гц, 2H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,06 (тт,  $J=2,40$ , 11,75 Гц, 2H), 1,91 (ддд,  $J=3,28$ , 6,06, 9,35 Гц, 1H), 1,77 (ддд,  $J=2,27$ , 6,44, 9,22 Гц, 2H), 1,47-1,64 (м, 1H), 1,28 (кв.д,  $J=3,92$ , 12,25 Гц, 2H), 1,07 (дт,  $J=4,86$ , 9,47 Гц, 1H), 1,01 (дт,  $J=5,59$ , 7,26 Гц, 1H); LC-MS  $R_t=0,51$  хв; MS (ESI): 399,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 44

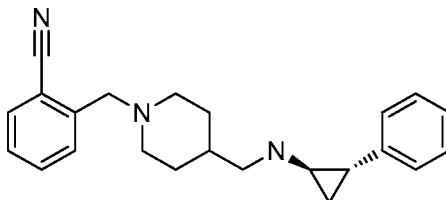
1-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутан-2-ол



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-бромбутан-2-олу (42,7 мг, 0,279 ммоль), одержували 1-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутан-2-ол (42 мг, 0,118 ммоль, вихід 54,9 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,33 Гц, 2H), 3,90-4,04 (м, 1H), 3,73-3,83 (м, 1H), 3,62-3,73 (м, 1H), 3,37-3,52 (м, 1H), 3,21 (д, J=6,32 Гц, 2H), 3,08-3,18 (м, 2H), 2,96-3,08 (м, 3H), 2,42-2,70 (м, 1H), 2,00-2,28 (м, 3H), 1,64-1,81 (м, 1H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,48-1,55 (м, 1H), 1,42 (кв., J=7,07 Гц, 1H), 1,02 (т, J=7,45 Гц, 3H); LC-MS Rt=0,46 хв; MS (ESI): 303,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 45

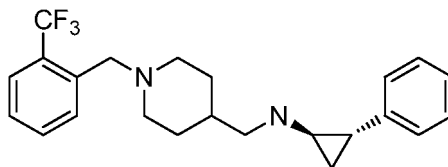
2-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензонітрил



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 2-(бромметил)бензонітрилу (54,7 мг, 0,279 ммоль), одержували 2-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил) бензонітрил (56 мг, 0,127 ммоль, вихід 59,3 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,25 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,84 (т, J=7,71 Гц, 1H), 7,63-7,75 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 2H), 7,14-7,27 (м, 3H), 4,29-4,58 (м, 2H), 3,32-3,54 (м, 1H), 3,17-3,33 (м, 1H), 3,09 (кв., J=10,78 Гц, 2H), 2,97 (д, J=5,56 Гц, 3H), 2,62 (ддд, J=3,54, 6,32, 9,85 Гц, 1H), 1,97-2,24 (м, 3H), 1,54-1,80 (м, 3H), 1,03-1,38 (м, 1H); LC-MS Rt=0,53 хв; MS (ESI): 346,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 46

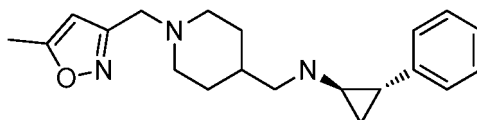
транс-2-Феніл-N-((1-(2-(трифторметил)бензил)піперидин-4-іл)метил) циклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензолу (66,7 мг, 0,279 ммоль), одержували транс-2-феніл-N-((1-(2-(трифторметил)бензил)піперидин-4-іл)метил)циклопропанамін (45 мг, 0,088 ммоль, вихід 40,9 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,01-8,12 (м, 1H), 7,90 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,84 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,66-7,78 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 2H), 7,14-7,28 (м, 3H), 4,57 (с, 2H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,61 (дд, J=3,66, 9,22 Гц, 2H), 3,16-3,30 (м, 3H), 3,04 (дт, J=3,98, 7,71 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J=3,41, 6,57, 10,23 Гц, 1H), 2,17-2,33 (м, 1H), 2,06-2,16 (м, 2H), 1,69-1,87 (м, 2H), 1,63 (ддд, J=4,67, 6,51, 10,55 Гц, 1H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,64 хв; MS (ESI): 389,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 47

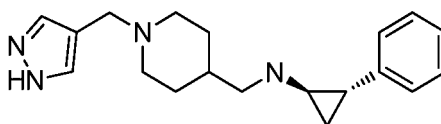
транс-N-((1-((5-Метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням 3-(бромметил)-5-метилізоксазолу (49,1 мг, 0,279 ммоль), одержували транс-N-((1-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (35 мг, 0,083 ммоль, вихід 38,9 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,15-7,29 (м, 4H), 6,45 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,56-3,81 (м, 3H), 3,09-3,26 (м, 3H), 3,04 (дт, J=3,95, 7,52 Гц, 1H), 2,62 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,15 (д, J=14,40 Гц, 3H), 1,66-1,82 (м, 2H), 1,62 (ддд, J=4,42, 6,51, 10,55 Гц, 1H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,50 хв; MS (ESI): 326,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 48

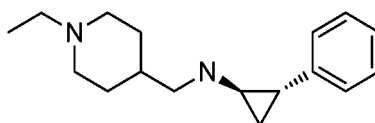
транс-N-(1-((1-((1H-піразол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням трет-бутил 3-(бромметил)-1H-піразол-1-карбоксилату (72,8 мг, 0,279 ммоль), одержували транс-N-((1-((1H-піразол-4-іл)метил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (15 мг, 0,035 ммоль, вихід 16,42 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,29-7,40 (м, 2H), 7,10-7,29 (м, 3H), 6,61 (д, J=2,27 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,66-3,71 (м, 2H), 3,57-3,66 (м, 2H), 3,16-3,26 (м, 2H), 2,96-3,16 (м, 3H), 2,52-2,70 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H), 1,55-1,78 (м, 2H), 1,35-1,46 (м, 1H); LC-MS Rt=0,46 хв; MS (ESI): 311,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 49

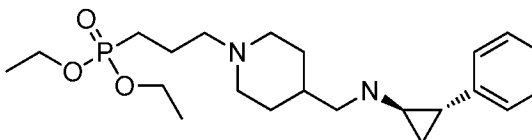
транс-N-((1-Етилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням брометану (30,4 мг, 0,279 ммоль), одержували транс-N-((1-етилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (56 мг, 0,161 ммоль, вихід 74,9 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 3,62-3,72 (м, 2H), 3,16-3,25 (м, 4H), 2,92-3,10 (м, 3H), 2,61 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,05-2,26 (м, 3H), 1,56-1,77 (м, 3H), 1,40-1,46 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,33 Гц, 3H); LC-MS Rt=0,43 хв; MS (ESI): 259,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 50

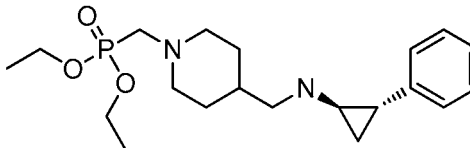
Діетил (3-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)фосфонат



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням діетил (3-бромпропіл)фосфонату (175 мг, 0,674 ммоль), одержували діетил (3-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)фосфонат (45 мг, 0,084 ммоль, вихід 13,73 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,39 (м, 2H), 7,14-7,29 (м, 3H), 4,15 (тд, J=3,28, 7,45 Гц, 4H), 3,67 (д, J=12,38 Гц, 2H), 3,17-3,27 (м, 4H), 2,95-3,16 (м, 3H), 2,62 (ддд, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,01-2,24 (м, 5H), 1,89-2,01 (м, 2H), 1,70 (д, J=13,14 Гц, 2H), 1,63 (ддд, J=4,42, 6,51, 10,55 Гц, 1H), 1,40-1,46 (м, 1H), 1,37 (т, 6H); LC-MS Rt=0,56 хв; MS (ESI): 409,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 51

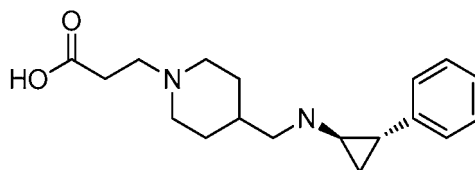
Діетил ((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил) фосфонат



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 31, з використанням діетил діетил(йодметил)фосфонату (78 мг, 0,279 ммоль), одержували діетил ((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)фосфонат (23 мг, 0,048 ммоль, вихід 22,47 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,30-7,39 (м, 2H), 7,15-7,29 (м, 3H), 4,20-4,39 (м, 4H), 3,82 (д, J=12,88 Гц, 4H), 3,19-3,31 (м, 4H), 3,05 (дт, J=3,98, 7,71 Гц, 1H), 2,61 (ддд, J=3,66, 6,57, 10,23 Гц, 1H), 2,15 (д, J=13,64 Гц, 3H), 1,67-1,85 (м, 2H), 1,62 (ддд, J=4,29, 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,42 (т, J=7,07 Гц, 7H); LC-MS Rt=0,51 хв; MS (ESI): 381,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 52

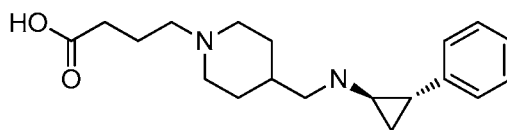
3-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова кислота



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (300 мг, 0,919 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали карбонат калію (381 мг, 2,76 ммоль), з подальшим додаванням трет-бутил 3-бромпропаноату (211 мг, 1,011 ммоль), нагрівали в герметично закритій пробірці при 80 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат упарювали насухо. Одержане масло розчиняли в 2 мл EtOH і 2 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Розчин вводили в систему препаративної ВЕРХ (2 до 10 %  $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. До кожної фракції додавали 0,1 мл 6 М HCl і фракції упарювали насухо. Кислоту одержували шляхом видалення захисту трет-бутилу в процесі упарювання. 3-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанову кислоту (140 мг, 0,354 ммоль, вихід 38,5 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,37 (м, 2H), 7,11-7,29 (м, 3H), 3,65 (шир.с, 2H), 3,45 (т,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,23 (д,  $J=5,81$  Гц, 2H), 3,11 (шир.с, 2H), 3,04 (дт,  $J=4,01$ , 7,89 Гц, 1H), 2,90 (т,  $J=7,07$  Гц, 2H), 2,62 (ддд,  $J=3,54$ , 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,04-2,29 (м, 3H), 1,70 (дд, 2H), 1,62 (ддд,  $J=4,42$ , 6,51, 10,55 Гц, 1H), 1,42 (кв.,  $J=6,91$  Гц, 1H); LC-MS Rt=0,42 хв; MS (ESI): 303,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 53

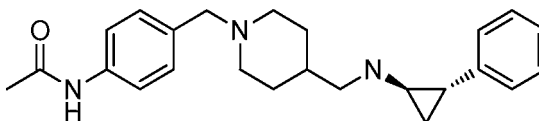
4-(4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутанова кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 52, з використанням трет-бутил 4-бромбутаноату (226 мг, 1,011 ммоль), одержували 4-(4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутанову кислоту (125 мг, 0,305 ммоль, вихід 33,2 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,30-7,37 (м, 2H), 7,17-7,29 (м, 3H), 3,69 (д,  $J=10,86$  Гц, 2H), 3,14-3,27 (м, 4H), 2,98-3,14 (м, 3H), 2,62 (ддд,  $J=3,54$ , 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,49 (т,  $J=6,95$  Гц, 2H), 2,15 (д,  $J=13,89$  Гц, 3H), 2,06 (квин.,  $J=7,52$  Гц, 2H), 1,57-1,80 (м, 3H), 1,34-1,50 (м, 1H); LC-MS Rt=0,43 хв; MS (ESI): 317,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 54

N-(4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)ацетамід

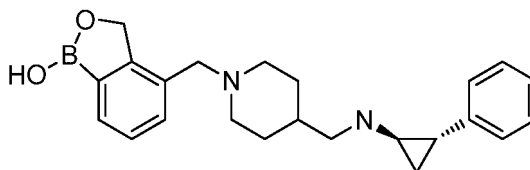


До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в метанолі (2 мл) додавали N-(4-формілфеніл)ацетамід (50,0 мг, 0,306 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціанотригідроборат натрію (38,5 мг, 0,613 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш вводили в систему препаративної ВЕРХ (5 до 40 %  $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали та упарювали. Одержане масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім суміш концентрували. Розчин потім розподіляли між 2 мл води і 5 мл EtOAc. Органічний шар відокремлювали та упарювали. Одержане масло розчиняли в 3 мл ацетонітрилу. Додавали 0,5 мл розчину 4 М HCl/діоксан. Реакційну суміш упарювали насухо. N-(4-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)ацетамід (28 мг, 0,059 ммоль, вихід 19,27 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,61 (шир.с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,60 (шир.с, 2H), 7,66 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,14-7,26 (м, 3H), 4,10-4,33 (м, 2H), 3,15-3,37 (м, 2H), 2,76-3,14 (м, 5H),

2,59 (ddd, J=3,54, 6,38, 10,04 Гц, 1H), 1,84-2,12 (м, 6H), 1,48-1,68 (м, 3H), 1,17-1,32 (м, 1H); LC-MS Rt=0,53 хв; MS (ESI): 378,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 55

5 4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол

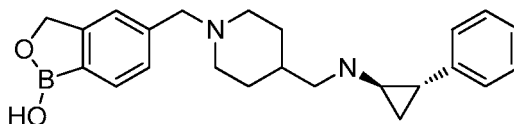


Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 54, з використанням 1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-4-карбальдегіду (49,6 мг, 0,306 ммоль), одержували

10 4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол (28 мг, 0,059 ммоль, вихід 19,32 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,60 (шир.с, 1H), 9,53 (д, J=1,01 Гц, 2H), 9,33 (шир.с, 1H), 7,83 (дд, J=3,54, 7,33 Гц, 2H), 7,47 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,04-7,26 (м, 3H), 5,14-5,27 (м, 2H), 4,17-4,31 (м, 2H), 3,44-3,77 (м, 1H), 3,37 (д, J=11,37 Гц, 2H), 2,90-3,09 (м, 4H), 2,58 (ddd, J=3,66, 6,32, 9,98 Гц, 1H), 1,91-2,12 (м, 3H), 1,50-1,74 (м, 3H), 1,12-1,38 (м, 2H); LC-MS Rt=0,53 хв; MS (ESI): 377,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 56

5-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол

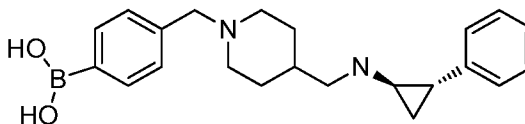


20 Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 54, з використанням 1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-карбальдегіду (49,6 мг, 0,306 ммоль), одержували

25 5-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензо[с][1,2]оксаборол-1(3H)-ол (35 мг, 0,074 ммоль, вихід 24,16 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,77 (д, J=1,77 Гц, 1H), 9,61 (шир.с, 2H), 9,35 (шир.с, 1H), 7,82 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,52-7,66 (м, 2H), 7,27-7,36 (м, 2H), 7,10-7,27 (м, 3H), 5,03 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,05 Гц, 2H), 3,42-3,76 (м, 1H), 3,35 (д, J=11,12 Гц, 2H), 3,05-3,27 (м, 1H), 2,81-3,04 (м, 4H), 2,59 (ddd, J=3,54, 6,38, 10,04 Гц, 1H), 2,00 (д, J=13,14 Гц, 3H), 1,48-1,69 (м, 3H), 1,12-1,35 (м, 2H); LC-MS Rt=0,52 хв; MS (ESI): 377,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 57

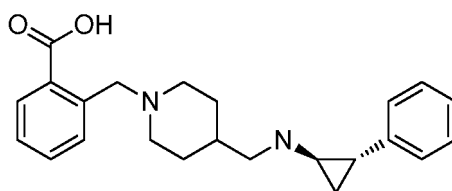
30 (4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)боронова кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 54, з використанням (4-формілфеніл)боронової кислоти (45,9 мг, 0,306 ммоль), одержували (4-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)боронову кислоту (55 мг, 0,120 ммоль, вихід 39,0 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,76 (д, J=7,07 Гц, 2H), 7,57 (д, J=7,83 Гц, 2H), 7,29-7,38 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 4,36 (с, 2H), 3,52-3,59 (м, 2H), 3,20 (д, J=6,57 Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 2H), 3,03 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,59 (ddd, J=3,66, 6,69, 10,36 Гц, 1H), 2,07-2,25 (м, 3H), 1,63-1,79 (м, 2H), 1,60 (тд, J=3,54, 6,95 Гц, 1H), 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H); LC-MS Rt=0,53 хв; MS (ESI): 365,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 58

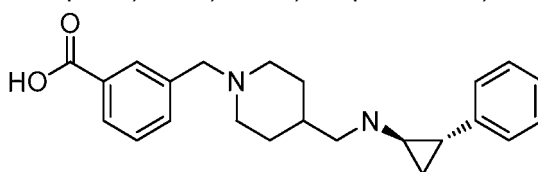
2-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 54, з використанням 2-формілбензойної кислоти (66,2 мг, 0,441 ммоль), одержували 2-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (52 мг, 0,113 ммоль, вихід 30,7 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,22-8,34 (м, 1H), 7,61-7,79 (м, 3H), 7,30-7,41 (м, 2H), 7,14-7,30 (м, 3H), 4,61 (с, 2H), 3,67 (д,  $J=12,63$  Гц, 2H), 3,40 (д,  $J=7,33$  Гц, 1H), 3,28 (тд,  $J=2,65, 13,07$  Гц, 2H), 3,19 (д,  $J=6,82$  Гц, 2H), 3,04 (дт,  $J=4,14, 7,64$  Гц, 1H), 2,62 (ддд,  $J=3,66, 6,63, 10,42$  Гц, 1H), 2,22 (ддд,  $J=4,29, 7,96, 15,03$  Гц, 1H), 2,15 (д,  $J=14,91$  Гц, 2H), 1,53-1,77 (м, 2H), 1,26-1,49 (м, 1H); LC-MS  $R_t=0,55$  хв; MS (ESI): 365,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 59

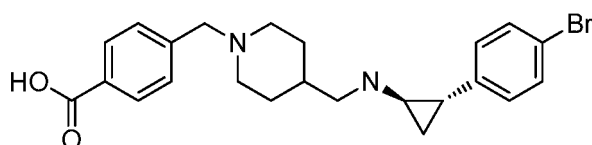
3-((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 54, з використанням 3-формілбензойної кислоти (66,2 мг, 0,441 ммоль), одержували 3-((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (35 мг, 0,076 ммоль, 20,67 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 8,18 (дт,  $J=1,26, 7,83$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J=7,83$  Гц, 1H), 7,61-7,71 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,17-7,29 (м, 3H), 4,44 (с, 2H), 3,57 (д,  $J=12,38$  Гц, 2H), 3,07-3,25 (м, 4H), 3,03 (дт,  $J=3,76, 7,39$  Гц, 1H), 2,60 (ддд,  $J=3,54, 6,32, 9,85$  Гц, 1H), 2,13 (д,  $J=13,64$  Гц, 3H), 1,53-1,81 (м, 3H), 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS  $R_t=0,52$  хв; MS (ESI): 365,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 60

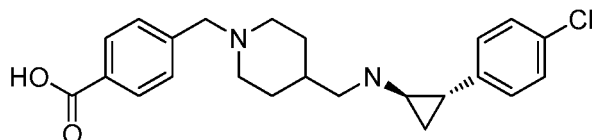
4-((4-(((транс-2-(4-Бромфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



До розчину трет-бутил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил)бензоату (250 мг, 0,824 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали транс-2-(4-бромфеніл) циклопропіламін (210 мг, 0,989 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціанотригідроборат натрію (78 мг, 1,236 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду (50 мл). Реакційну суміш концентрували та додавали 50 мл дихлорметану. Шари розділяли. Органічний шар промивали 10 % оцтовою кислотою (50 мл). Шари розділяли і додавали 50 мл насиченого сольового розчину і тверду речовину, що утворилася, фільтрували. Тверду речовину нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником в 1 М HCl протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0 °C і через 1 годину тверду речовину фільтрували. Виділяли 4-((4-(((транс-2-(4-бромфеніл)циклопропіл)аміно)-метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (120 мг, 0,221 ммоль, вихід 26,8 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 4,44 (шир.с, 2H), 3,55 (д,  $J=10,36$  Гц, 2H), 3,06-3,25 (м, 4H), 3,01 (дт,  $J=3,98, 7,71$  Гц, 1H), 2,59 (ддд,  $J=3,54, 6,63, 10,29$  Гц, 1H), 2,02-2,29 (м, 3H), 1,53-1,80 (м, 3H), 1,41 (кв., 1H); LC-MS  $R_t=0,61$  хв; MS (ESI): 445,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 61

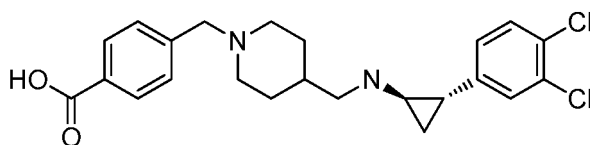
4-((4-(((транс-2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням транс-2-(4-хлорфеніл)циклопропіламіну (172 мг, 1,028 ммоль), одержували 4-((4-(((транс-2-(4-хлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (120 мг, 0,242 ммоль, вихід 28,2 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,33 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,55 (д,  $J=10,86$  Гц, 2H), 3,09-3,28 (м, 4H), 3,05 (дт,  $J=4,07$ , 7,77 Гц, 1H), 2,63 (ддд,  $J=3,54$ , 6,63, 10,29 Гц, 1H), 1,99-2,33 (м, 3H), 1,68-1,81 (м, 2H), 1,65 (ддд,  $J=4,29$ , 6,63, 10,55 Гц, 1H), 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS Rt=0,59 хв; MS (ESI): 399,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 62

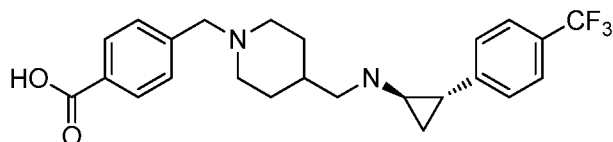
4-((4-(((транс-2-(3,4-Дихлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням транс-2-(3,4-дихлорфеніл)циклопропіламіну (160 мг, 0,791 ммоль), одержували 4-((4-(((транс-2-(3,4-дихлорфеніл)циклопропіл)аміно)метил) піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (70 мг, 0,131 ммоль, вихід 19,93 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J=8,34$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 7,17 (дд,  $J=2,02$ , 8,34 Гц, 1H), 4,44 (шир.с, 2H), 3,55 (шир.с, 2H), 2,89-3,27 (м, 5H), 2,62 (ддд,  $J=3,66$ , 6,32, 9,98 Гц, 1H), 1,96-2,30 (м, 3H), 1,66 (ддд,  $J=4,67$ , 6,51, 10,55 Гц, 3H), 1,45 (кв., 1H); LC-MS Rt=0,65 хв; MS (ESI): 433,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 63

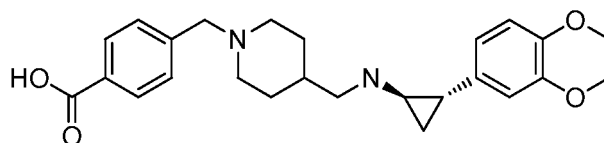
4-((4-(((транс-2-(4-(Трифторметил)феніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням транс-2-(4-(трифторметил)феніл)циклопропіламіну (223 мг, 1,107 ммоль), одержували 4-((4-(((транс-2-(4-(трифторметил)феніл) циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (62 мг, 0,117 ммоль, вихід 12,63 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,50-3,72 (м, 2H), 3,04-3,27 (м, 5H), 2,70 (ддд,  $J=3,54$ , 6,44, 10,23 Гц, 1H), 2,00-2,31 (м, 3H), 1,70 (ддд,  $J=4,55$ , 6,63, 10,55 Гц, 3H), 1,51 (кв., 1H); LC-MS Rt=0,66 хв; MS (ESI): 433,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 64

4-((4-(((транс-2-(3,4-Диметоксифеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



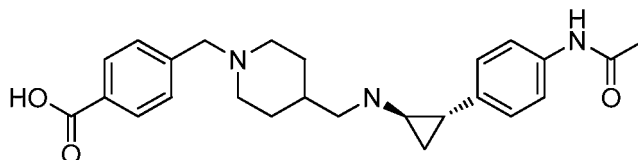
Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням транс-2-(3,4-диметоксифеніл)циклопропіламіну (199 мг, 1,028 ммоль), одержували 4-((4-(((транс-2-(3,4-диметоксифеніл)циклопропіл)аміно)-метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну



кислоту (110 мг, 0,210 ммоль, вихід 24,51 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J=8,34$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 6,76 (дд,  $J=2,02, 8,08$  Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,56 (д,  $J=10,61$  Гц, 2H), 3,05-3,27 (м, 4H), 2,99 (дт,  $J=3,98, 7,71$  Гц, 1H), 2,55 (ддд,  $J=3,79, 6,57, 10,36$  Гц, 1H), 2,02-2,26 (м, 3H), 1,71 (д,  $J=1,77$  Гц, 2H), 1,55 (ддд,  $J=4,42, 6,51, 10,55$  Гц, 1H), 1,38 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS Rt=0,48 хв; MS (ESI): 425,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 65

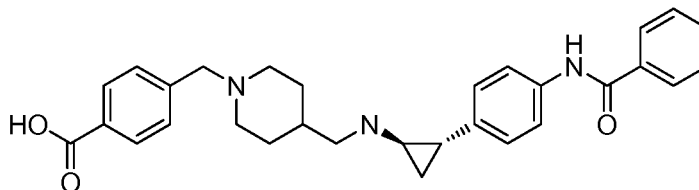
4-((4-(((транс-2-(4-Ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням N-(4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл)ацетаміду (JACS 2010, 132, 6827) (115 мг Вос-захищеної речовини, 0,396 ммоль, використовували після видалення захисту), одержували 4-((4-(((транс-2-(4-ацетамідофеніл) циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (30 мг, 0,058 ммоль, вихід 14,57 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,16 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,57 (д,  $J=12,38$  Гц, 2H), 3,20 (д,  $J=6,57$  Гц, 2H), 3,14 (т,  $J=12,00$  Гц, 2H), 3,00 (дт,  $J=3,98, 7,71$  Гц, 1H), 2,57 (ддд,  $J=3,54, 6,63, 10,29$  Гц, 1H), 2,03-2,23 (м, 6H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,58 (ддд,  $J=4,29, 6,63, 10,55$  Гц, 1H), 1,38 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS Rt=0,40 хв; MS (ESI): 422,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 66

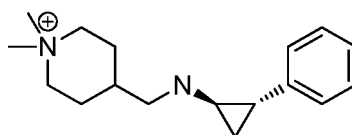
4-((4-(((транс-2-(4-Бензамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 60, з використанням N-(4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл)бензаміду (JACS 2010, 132, 6827) (139 мг Вос-захищеної речовини, 0,396 ммоль, використовували після видалення захисту), одержували 4-((4-(((транс-2-(4-бензамідофеніл) циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту (18 мг, 0,031 ммоль, вихід 9,32 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,86-7,98 (м, 2H), 7,65-7,75 (м, 4H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 4,44 (шир.с, 2H), 3,54-3,62 (м, 2H), 3,08-3,25 (м, 3H), 3,04 (дт,  $J=3,88, 7,64$  Гц, 1H), 2,45-2,66 (м, 1H), 2,04-2,26 (м, 3H), 1,52-1,78 (м, 2H), 1,43 (кв.,  $J=7,07$  Гц, 1H), 1,17 (д,  $J=6,06$  Гц, 2H); LC-MS Rt=0,59 хв; MS (ESI): 484,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Приклад 67

1,1-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-ий йодид

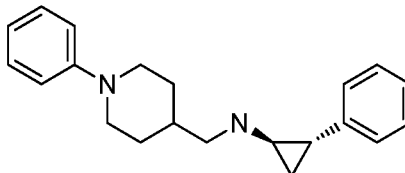


До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали карбонат калію (242 мг, 1,226 ммоль), з подальшим додаванням йодметану (0,077 мл, 1,226 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN}:\text{Вода}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти). Фракції об'єднували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 2 мл етанолу і 1 мл додавали 1 M NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім упарювали. Тверду речовину

суспендували в ацетонітрилі і фільтрували через фільтрувальний шприц. Матковий розчин упарювали. 1,1-диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)-метил)піперидин-1-ий йодид (28 мг, 0,065 ммоль, вихід 21,29 %) виділяли у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,30-7,40 (м, 2H), 7,18-7,29 (м, 3H), 3,64-3,72 (м, 1H), 3,64-3,81 (м, OH), 3,53-3,64 (м, 2H), 3,46 (тд,  $J=3,28, 12,88$  Гц, 2H), 3,29 (д,  $J=6,82$  Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (дт,  $J=4,07, 7,77$  Гц, 1H), 2,63 (ддд,  $J=3,54, 6,63, 10,29$  Гц, 1H), 2,14-2,29 (м,  $J=3,73, 3,73, 3,73, 7,63, 15,30$  Гц, 1H), 2,02-2,11 (м, 2H), 1,80-1,97 (м, 2H), 1,64 (ддд,  $J=4,55, 6,57, 10,61$  Гц, 1H), 1,43 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS Rt=0,41 хв; MS (ESI): 259,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 68

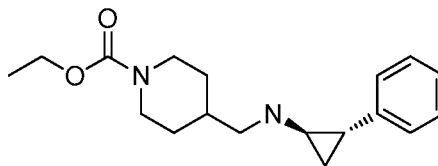
транс-2-Феніл-N-((1-фенілпіперидин-4-іл)метил)-циклопропанамін



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (200 мг, 0,429 ммоль) в толуолі (10 мл) додавали бромбензол (0,045 мл, 0,429 ммоль), з подальшим додаванням трет-бутоксиду натрію (82 мг, 0,858 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7,86 мг, 8,58 мкмоль) і Q\_Phос (12,18 мг, 0,017 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці до 80 °C протягом 4 годин. Додавали воду (5 мл) і шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 40 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали та упарювали. Виділене масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім концентрували. Одержаний розчин потім розподіляли між 2 мл води і 5 мл EtOAc. Органічний шар відокремлювали та упарювали. Одержане масло розчиняли в 3 мл ацетонітрилу. Додавали 0,5 мл розчину 4 М HCl/діоксан. Через 5 хвилин додавали по краплях 10 мл діетилового ефіру. Білу тверду речовину фільтрували. транс-2-Феніл-N-((1-фенілпіперидин-4-іл)метил)циклопропанамін (20 мг, 0,050 ммоль, вихід 11,68 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,75 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 7,51-7,69 (м, 3H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,12-7,31 (м, 3H), 3,65-3,88 (м, 4H), 3,31 (с, 1H), 3,08 (дт,  $J=4,07, 7,77$  Гц, 1H), 2,62 (ддд,  $J=3,66, 6,63, 10,42$  Гц, 1H), 2,36 (ддд,  $J=4,29, 7,45, 11,24$  Гц, 1H), 2,26 (дд,  $J=2,53, 14,65$  Гц, 2H), 1,88-2,06 (м, 2H), 1,63 (ддд,  $J=4,29, 6,63, 10,55$  Гц, 1H), 1,37-1,52 (м, 1H); LC-MS Rt=0,59 хв; MS (ESI): 307,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

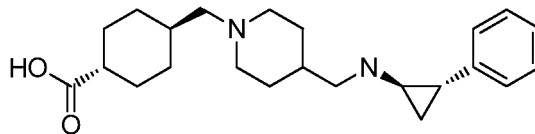
Приклад 69

Етил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (170 мг, 0,521 ммоль) в хлороформі (10 мл) додавали триетиламін (0,145 мл, 1,042 ммоль), з подальшим додаванням етилхлорформіату (0,055 мл, 0,573 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім суміш упарювали насуху. Масло розподіляли між 3 мл етанолу і 3 М 1 М NaOH. Через 1 годину реакційну суміш концентрували і додавали 10 мл етилацетату з подальшим додаванням 4 мл насиченого сольового розчину. Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 5 мл суміші 10 %  $\text{AcCN}:\text{Et}_2\text{O}$  і додавали 0,5 мл розчину 4 М HCl/діоксан. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин і потім суміш фільтрували. Етил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,336 ммоль, вихід 64,6 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,30-7,39 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 4,19 (дд,  $J=1,26, 13,64$  Гц, 2H), 4,13 (кв.,  $J=7,16$  Гц, 3H), 3,15 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,02 (дт,  $J=4,14, 7,64$  Гц, 1H), 2,86 (д,  $J=3,28$  Гц, 2H), 2,54 (ддд,  $J=3,66, 6,69, 10,36$  Гц, 1H), 1,99 (ддд,  $J=4,04, 7,52, 11,18$  Гц, 1H), 1,82 (д,  $J=12,13$  Гц, 2H), 1,56 (ддд,  $J=4,29, 6,63, 10,55$  Гц, 1H), 1,42 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,27 (т,  $J=7,07$  Гц, 3H), 1,17-1,33 (м, 1H); LC-MS Rt=0,76 хв; MS (ESI): 303,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

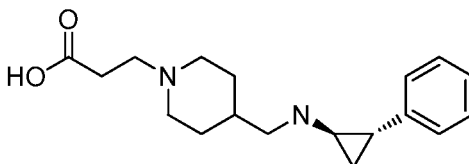
Приклад 70  
 транс-4-(((4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)циклогексанкарбонова кислота



5 До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (250 мг, 0,766 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали транс-метил 4-формілциклогексанкарбоксилат (130 мг, 0,766 ммоль) і реакційну суміш нагрівали протягом 2 хвилин до температури кипіння із зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури додавали ціаноборогідрид натрію (96 мг, 1,532 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Додавали воду (40 мл). Реакційну суміш концентрували. Додавали 50 мл етилацетату. Шари розділяли. Органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (10 до 60 %  $\text{AcCN}$ :вода з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор. Фракції об'єднували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 10 мл метанолу і додавали по порціях 5 мл 1 М  $\text{NaOH}$ . Розчин перемішували протягом 1 години до тих пір, поки жодного захищеного продукту не залишалося за даними LC-MS. Розчин концентрували і вводили в систему препаративної ВЕРХ (2 до 20 %  $\text{AcCN}$ :вода з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор. Фракції об'єднували, додавали 6 М  $\text{HCl}$  (12 мл) і упарювали. транс-4-(((4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)циклогексанкарбонову кислоту (50 мг, 0,107 ммоль, вихід 13,98 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,39 (м, 2H), 7,07-7,29 (м, 3H), 3,67 (д,  $J=12,63$  Гц, 2H), 3,36 (д,  $J=6,82$  Гц, 1H), 3,22 (д,  $J=6,82$  Гц, 2H), 2,98-3,10 (м, 4H), 2,63 (ддд,  $J=3,54, 6,63, 10,29$  Гц, 1H), 2,29 (тт,  $J=3,54, 12,25$  Гц, 1H), 2,01-2,24 (м, 5H), 1,92-2,03 (м, 2H), 1,90 (дт, 1H), 1,69-1,85 (м, 2H), 1,64 (ддд,  $J=4,29, 6,57, 10,61$  Гц, 1H), 1,51 (кв.д,  $J=3,16, 13,01$  Гц, 2H), 1,33-1,45 (м, 1H), 1,03-1,25 (м, 2H); LC-MS  $R_t=0,50$  хв; MS (ESI): 371,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 71

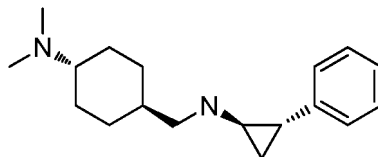
3-(4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова кислота



30 До розчину трет-бутил 3-(4-формілпіперидин-1-іл)пропаноату (2,3 г, 9,53 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали (1R, 2S)-2-фенілциклопропанамін (1,523 г, 11,44 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціанотригідроборат натрію (0,898 г, 14,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду (50 мл). Реакційну суміш концентрували. Додавали 50 мл дихлорметану. Шари розділяли. Органічний шар екстрагували 1 × за допомогою 50 мл 10 % оцтової кислоти, насиченого сольового розчину і відокремлювали і сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин фільтрували, упарювали. Додавали 50 мл етилацетату і тверду речовину, що утворилася, фільтрували. Тверду речовину суспендували в 1 М  $\text{HCl}$ , нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 10 хвилин та упарювали. Тверду речовину суспендували в етилацетаті та фільтрували. 3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанову кислоту (500 мг, 1,319 ммоль, вихід 13,84 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,38 (м, 2H), 7,14-7,29 (м, 3H), 3,68 (д,  $J=12,13$  Гц, 2H), 3,44 (т,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,22 (д,  $J=6,57$  Гц, 2H), 3,00-3,16 (м, 3H), 2,90 (т,  $J=7,20$  Гц, 2H), 2,63 (ддд,  $J=3,66, 6,57, 10,23$  Гц, 1H), 2,02-2,30 (м, 3H), 1,54-1,79 (м, 3H), 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H); LC-MS  $R_t=0,42$  хв; MS (ESI): 303,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 72

транс-N,N-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил) циклогексанамін



## Стадія 1

1,1-Диметилетил [транс-4-((транс-2-фенілциклопропіл)-аміно)метил] циклогексил]карбамат

До розчину 1,1-диметилетил (транс-4-формілциклогексил)карбамату (500 мг, 2,200 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (20 мл) і оцтовій кислоті (0,151 мл, 2,64 ммоль) додавали транс-2-фенілциклопропіл]амін (448 мг, 2,64 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (1399 мг, 6,60 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Додавали воду (10 мл), з подальшим додаванням дихлорметану (30 мл). Шари розділяли, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Тверду речовину, що утворилася, суспендували в діетиловому ефірі, обробляли ультразвуком та фільтрували. 1,1-Диметилетил [транс-4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]циклогексил]карбамат (400 мг, 1,103 ммоль, вихід 50,1 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  9,88 (шир.с, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,25 (д,  $J=7,07$  Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 3,21-3,48 (м, 1H), 2,81-3,07 (м, 3H), 2,58-2,80 (м, 1H), 2,12 (дд,  $J=2,15, 12,76$  Гц, 2H), 1,97-2,07 (м, 2H), 1,93 (ддд,  $J=4,55, 6,25, 10,42$  Гц, 2H), 1,31-1,51 (м, 9H), 1,20-1,34 (м, 1H), 0,94-1,20 (м, 4H); LC-MS  $R_t=0,88$  хв; MS (ESI): 345,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 2

N-((транс-4-Аміноциклогексил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід  
До розчину трет-бутил (транс-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)карбамату (400 мг, 1,161 ммоль) в хлороформі (15 мл) додавали триетиламін (0,486 мл, 3,48 ммоль), з подальшим повільним додаванням трифтороцтового ангідриду (0,180 мл, 1,277 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), з подальшим додаванням 20 мл дихлорметану. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 10 мл хлороформу і додавали 5 мл TFA. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Розчин упарювали. Додавали 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), з подальшим додаванням 20 мл DCM. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. N-((транс-4-Аміноциклогексил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід (310 мг, 0,911 ммоль, вихід 78 %) виділяли у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{METANOL-d}_4$ )  $\delta$  7,27-7,34 (м, 2H), 7,09-7,27 (м, 3H), 3,48 (т,  $J=6,44$  Гц, 1H), 3,06-3,19 (м, 1H), 2,52-2,64 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 1H), 1,85-1,97 (м, 2H), 1,66-1,83 (м, 3H), 1,55-1,65 (м, 1H), 1,43-1,55 (м, 1H), 1,33 (с, 1H), 0,95-1,23 (м, 4H); LC-MS  $R_t=0,86$  хв; MS (ESI): 341,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадія 3

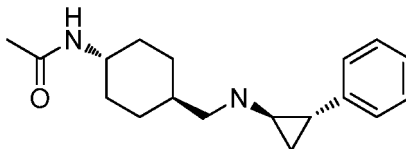
транс-N,N-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)-метил) циклогексанамін

До суспензії N-((транс-4-аміноциклогексил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (100 мг, 0,294 ммоль) в тетрагідрофурані (ТГФ) (4 мл) додавали формальдегід (0,044 мл, 0,588 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (187 мг, 0,881 ммоль) і розчин перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш упарювали і одержане масло розчиняли в 10 мл дихлорметану. Органічний шар екстрагували за допомогою 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 40 %  $\text{AcCN}$ :вода з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції об'єднували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім концентрували. Одержаний розчин потім розподіляли між 2 мл води і 5 мл EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали. Одержане масло розчиняли в 2 мл ацетонітрилу і додавали 0,5 мл розчину 4 М HCl/діоксан. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 5 мл діетилового ефіру і тверду речовину фільтрували. транс-N,N-Диметил-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанамін (28 мг, 0,086 ммоль, вихід 29,3 %) виділяли у

вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,39 (м, 2H), 7,09-7,30 (м, 3H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,12 (д,  $J=6,82$  Гц, 2H), 3,01 (дт,  $J=3,98, 7,71$  Гц, 1H), 2,87 (с, 6H), 2,59 (ддд,  $J=3,54, 6,63, 10,29$  Гц, 1H), 2,19 (дд,  $J=2,78, 12,63$  Гц, 2H), 2,09 (д,  $J=13,39$  Гц, 2H), 1,78-1,93 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 3H), 1,40 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,27 (кв.д,  $J=3,03, 12,80$  Гц, 2H); LC-MS Rt=0,48 хв; MS (ESI): 273,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 73

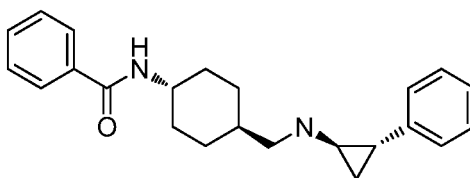
N-(транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил) ацетамід



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 72, стадія 3, з використанням ацетилхлориду (0,025 мл, 0,353 ммоль), одержували N-(транс-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)ацетамід (52 мг, 0,153 ммоль, вихід 52,1 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,29-7,38 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,05-7,23 (м, 2H), 3,59-3,72 (м, 1H), 3,10 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,00 (дт,  $J=4,07, 7,77$  Гц, 1H), 2,45-2,60 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 5H), 1,92 (дд,  $J=2,15, 12,76$  Гц, 2H), 1,76 (ддд,  $J=3,28, 7,45, 10,99$  Гц, 1H), 1,50-1,65 (м, 1H), 1,37-1,46 (м, 1H), 1,10-1,37 (м, 4H); LC-MS Rt=0,59 хв; MS (ESI): 287,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 74

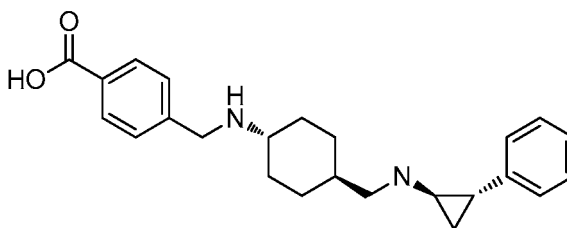
N-(транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил) бензамід



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 72, стадія 3, з використанням бензоїлхлориду (0,041 мл, 0,353 ммоль), одержували N-(транс-4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)бензамід (20 мг, 0,049 ммоль, вихід 27,2 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,76-7,88 (м, 2H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,11-7,23 (м, 2H), 3,89 (тт,  $J=3,98, 11,68$  Гц, 1H), 3,14 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 3,02 (дт,  $J=4,07, 7,77$  Гц, 1H), 2,53 (ддд,  $J=3,41, 6,57, 10,23$  Гц, 1H), 2,09 (дд,  $J=3,28, 12,88$  Гц, 2H), 1,97 (дд,  $J=2,65, 13,26$  Гц, 2H), 1,70-1,88 (м,  $J=3,88, 3,88, 7,74, 15,06$  Гц, 1H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,44-1,51 (м, 2H), 1,38-1,44 (м, 1H), 1,22-1,35 (м, 2H); LC-MS Rt=0,78 хв; MS (ESI): 349,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 75

4-(((транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-циклогексил)аміно)метил)бензойна кислота



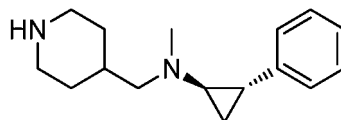
До розчину N-((транс-4-аміноциклогексил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (100 мг, 0,294 ммоль) в 1,2-дихлоретані (3 мл) додавали 4-формілбензойну кислоту (48,5 мг, 0,323 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (187 мг, 0,881 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали і розчиняли в 1 мл води і 2 мл метанолу. Реакційну суміш вводили в систему препаративної ВЕРХ (5 до 40 %  $\text{AcCN}:\text{H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали та упарювали. Одержане масло розчиняли в 6 мл EtOH і 3 мл 1 М NaOH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім суміш упарювали. Одержаний продукт вводили в

систему препаративної ВЕРХ (2 до 20 %  $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали та упарювали. Додавали до кожної фракції 1 мл розчину 1 М  $\text{HCl}$  і продукт упарювали.

4-(((транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексил)аміно)метил)бензойну кислоту (60 мг, 0,151 ммоль, вихід 51,3 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,68-13,69 (м, 1H), 9,23-9,66 (м, 4H), 7,99 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,11-7,26 (м, 3H), 4,24 (шир.с, 2H), 2,79-3,09 (м, 4H), 2,58 (ддд,  $J=3,54, 6,38, 10,04$  Гц, 1H), 2,20 (д,  $J=10,36$  Гц, 2H), 1,96 (д,  $J=11,12$  Гц, 2H), 1,65-1,85 (м, 1H), 1,54-1,66 (м, 1H), 1,46 (кв.,  $J=12,38$  Гц, 2H), 1,18-1,34 (м, 1H), 1,03 (кв.,  $J=12,04$  Гц, 2H); LC-MS  $R_t=0,56$  хв; MS (ESI): 379,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 76

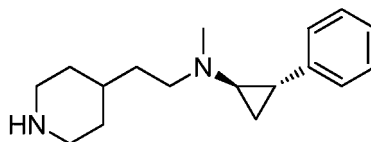
4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин



До розчину трет-бутил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) і  $\text{N,N}$ -диметилформаміді (DMF) (0,5 мл) додавали карбонат калію (125 мг, 0,908 ммоль), з подальшим додаванням йодметану (0,038 мл, 0,605 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали. Масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 70 %  $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ , з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції збирали. Розчин нейтралізували за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$ , концентрували та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили та упарювали. Одержане масло розчиняли в 2 мл діоксану і 1 мл  $\text{HCl}$ . Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 15 хвилин, потім упарювали насуху. 4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин (12 мг, 0,041 ммоль, вихід 13,41 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  7,35 (д,  $J=4,29$  Гц, 2H), 7,14-7,30 (м, 3H), 3,47 (д,  $J=13,14$  Гц, 2H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,12-3,27 (м, 2H), 3,09 (д,  $J=8,34$  Гц, 3H), 2,89-3,05 (м, 1H), 2,77-2,89 (м, 1H), 2,04-2,52 (м, 3H), 1,83 (д,  $J=5,56$  Гц, 1H), 1,37-1,73 (м, 3H); LC-MS  $R_t=0,38$  хв; MS (ESI): 245,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 77

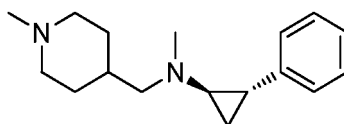
транс-N-Метил-2-феніл-N-(2-(піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 78, з використанням трет-бутил 4-(2-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-карбоксилату (85 мг, 0,247 ммоль), одержували транс-N-метил-2-феніл-N-(2-(піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін (45 мг, 0,129 ммоль, вихід 52,3 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  7,31-7,41 (м, 2H), 7,12-7,31 (м, 3H), 3,38-3,54 (м, 4H), 3,10-3,21 (м, 1H), 3,06 (д,  $J=7,58$  Гц, 3H), 2,87-3,03 (м, 2H), 2,57-2,81 (м, 1H), 1,71-2,12 (м, 6H), 1,67 (ддд,  $J=4,55, 6,63, 10,80$  Гц, 1H), 1,30-1,61 (м, 3H); LC-MS  $R_t=0,40$  хв; MS (ESI): 259,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 78

транс-N-Метил-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін

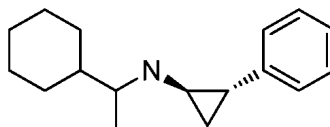


До суспензії трет-бутил 4-((транс-2-фенілциклопропіл)аміно) метил)піперидин-1-карбоксилату (85 мг, 0,257 ммоль) у тетрагідрофурані (ТГФ) (4 мл) додавали формальдегід-37 % у воді (0,038 мл, 0,514 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (109 мг, 0,514 ммоль). Реакційну суміш упарювали і одержане масло розчиняли в 10 мл дихлорметану. Органічний шар екстрагували за допомогою 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та упарювали.

Одержане масло потім розчиняли в 2 мл діоксану і 1 мл 1 М HCl. Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 15 хвилин і потім суміш упарювали. Жовте масло розчиняли в 10 мл дихлорметану. Органічний шар екстрагували за допомогою 1 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (ТГФ) (4 мл) і додавали формальдегід-37 % у воді (0,038 мл, 0,514 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (109 мг, 0,514 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали і одержане масло розчиняли в 10 мл дихлорметану. Органічний шар екстрагували за допомогою 1 М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (2 до 10 % AcCN:вода з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор. Фракції об'єднували та упарювали. транс-N-Метил-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін (18 мг, 0,056 ммоль, вихід 21,84 %) виділяли у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,19-7,29 (м, 2H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,01-7,10 (м, 2H), 3,40-3,68 (м, 2H), 2,98 (д, J=6,82 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,43-2,55 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,99-2,13 (м, 2H), 1,77-1,99 (м, 3H), 1,28-1,49 (м, 2H), 1,09 (дт, J=4,77, 9,41 Гц, 1H), 0,96-1,05 (м, 1H); LC-MS Rt=0,39 хв; MS (ESI): 259,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 79

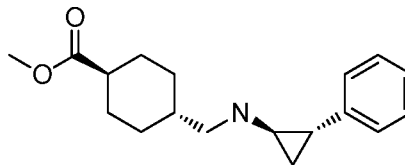
транс-N-(1-Циклогексилетил)-2-фенілциклопропанамін



До розчину 1-циклогексилетанону (95 мг, 0,751 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (40 мл) і оцтовій кислоті (0,052 мл, 0,901 ммоль) додавали [(транс)-2-фенілциклопропіл]амін (100 мг, 0,751 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (477 мг, 2,252 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Додавали воду (20 мл), з подальшим додаванням дихлорметану (40 мл). Шари розділяли і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Тверду речовину суспендували в діетиловому ефірі, обробляли ультразвуком та фільтрували. транс-N-(1-Циклогексилетил)-2-фенілциклопропанамін (48 мг, 0,187 ммоль, вихід 24,95 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11-9,35 (м, 1H), 8,80-9,03 (м, 1H), 7,27-7,42 (м, 2H), 7,13-7,27 (м, 3H), 3,23 (шир.с, 1H), 2,91 (д, J=2,78 Гц, 1H), 2,57 (ддд, J=3,54, 6,44, 9,98 Гц, 1H), 1,68-1,87 (м, 4H), 1,57-1,68 (м, 2H), 1,46-1,57 (м, 1H), 1,26-1,42 (м, 1H), 1,18-1,24 (м, 3H), 0,95-1,18 (м, 4H); LC-MS Rt=0,83 хв; MS (ESI): 244,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 80

транс-Метил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбоксилат

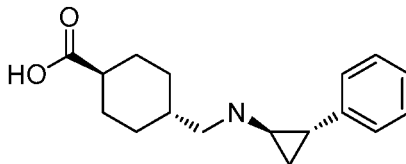


До розчину транс-2-фенілциклопропанаміну (80 мг, 0,601 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали транс-метил 4-формілциклогексанкарбоксилат (102 мг, 0,601 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали ціаноборогідрид натрію (75 мг, 1,201 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Додавали воду (20 мл). Реакційну суміш концентрували і додавали 20 мл етилацетату. Шари розділяли. Органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (10 до 60 % AcCN:вода з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Додавали до кожної фракції 0,5 мл розчину 6 М HCl і продукт упарювали. транс-метил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбоксилат (95 мг, 0,250 ммоль, вихід 41,7 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,09 (д, J=7,07 Гц, 2H), 2,99 (дт, J=4,11, 7,45 Гц,

1H), 2,49 (ddd, J=3,79, 6,57, 10,36 Гц, 1H), 2,35 (тт, J=3,63, 12,28 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=3,54, 13,39 Гц, 2H), 1,93 (дд, J=3,28, 13,14 Гц, 2H), 1,66-1,83 (м, J=3,57, 3,57, 7,70, 7,70, 15,36 Гц, 1H), 1,50-1,58 (м, 1H), 1,36-1,50 (м, 3H), 1,15 (кв.д, J=3,54, 12,72 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,83 хв; MS (ESI): 288,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Приклад 81

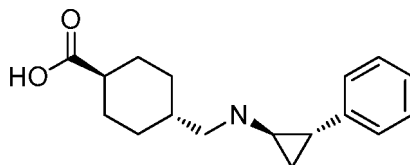
транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота



транс-Метил 4-(((транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбоксилат (80 мг, 0,278 ммоль) перемішували в суміші метанолу (3 мл) і гідроксиду натрію (3 мл, 3,00 ммоль) протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчин потім концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (5 до 50 % АсCN:Н<sub>2</sub>O, з 0,1 % мурашиної кислоти як модифікатор). Фракції об'єднували, до кожної фракції додавали 0,5 мл розчину 6 М НСІ і продукт упарювали. транс-4-(((транс-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонову кислоту (30 мг, 0,082 ммоль, вихід 29,6 %) виділяли у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,38 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,08-7,22 (м, 2H), 3,09 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,00 (дт, J=4,07, 7,77 Гц, 1H), 2,53 (ddd, J=3,79, 6,57, 10,36 Гц, 1H), 2,29 (тт, J=3,54, 12,25 Гц, 1H), 2,08 (дд, J=3,28, 13,39 Гц, 2H), 1,94 (дд, J=3,03, 13,14 Гц, 2H), 1,76 (ddd, J=4,29, 7,71, 11,24 Гц, 1H), 1,55 (ddd, J=4,55, 6,57, 10,61 Гц, 1H), 1,43-1,52 (м, 2H), 1,35-1,42 (м, 1H), 1,15 (кв.д, J=3,54, 12,72 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,62 хв; MS (ESI): 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Приклад 82

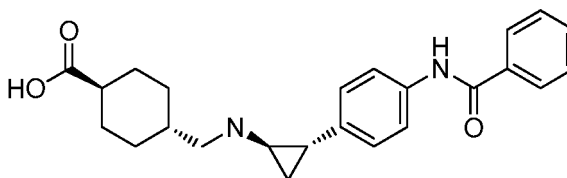
транс-4-(((1R, 2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 81, з використанням (1R, 2S)-2-фенілциклопропанаміну (200 мг тартратної солі, 0,706 ммоль, перетворювали у форму вільної основи перед використанням), одержували транс-4-(((1R, 2S)-фенілциклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонову кислоту (82 мг, 0,251 ммоль, вихід 35,6 %) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,29-7,37 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 3,09 (д, J=7,07 Гц, 2H), 2,97-3,02 (м, 1H), 2,52 (ddd, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,29 (тт, J=3,57, 12,22 Гц, 1H), 2,08 (дд, J=3,28, 13,39 Гц, 2H), 1,94 (дд, J=3,03, 13,14 Гц, 2H), 1,65-1,85 (м, 1H), 1,55 (тд, J=3,54, 6,95 Гц, 1H), 1,42-1,52 (м, 2H), 1,36-1,43 (м, 1H), 1,15 (кв.д, J=3,54, 12,72 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,62 хв; MS (ESI): 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Приклад 83

4-(((транс-2-(4-Бензамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота

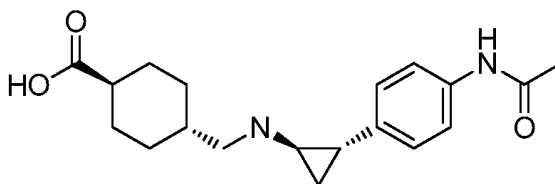


Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 81, з використанням N-(4-(транс-2-аміноциклопропіл)феніл)бензаміду (400 мг Вос-захищеної речовини, 1,135 ммоль, використовували після видалення захисту), одержували 4-(((транс-2-(4-бензамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонову кислоту (25 мг, 0,058 ммоль, вихід 5,14 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 7,89-7,97 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 2H), 7,22 (д, J=8,59 Гц, 2H), 3,10 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,01 (дт, J=4,14, 7,64 Гц, 1H), 2,50 (ddd, J=3,54, 6,63, 10,29 Гц, 1H), 2,30 (тт, J=3,54, 12,25 Гц, 1H), 2,09 (дд, J=3,16, 13,52 Гц, 2H), 1,94 (дд, J=2,91, 13,26 Гц, 2H), 1,69-1,79 (м, 1H), 1,45-1,57 (м, 3H), 1,42 (кв., J=6,82 Гц, 1H), 1,16 (кв.д, J=3,54, 12,72 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,69 хв; MS (ESI): 393,2 [M+H]<sup>+</sup>.



## Приклад 84

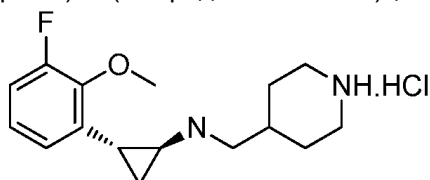
4-(((транс-2-(4-Ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонова кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній в Прикладі 81, з використанням N-(4-(((транс-2-аміноциклопропіл)феніл)ацетаміду (JACS 2010, 132, 6827) (102 мг Вос-захищеної речовини, 0,353 ммоль, використовували після видалення захисту), одержували 4-(((транс-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)циклогексанкарбонову кислоту (30 мг, 0,074 ммоль, вихід 20,88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  7,52 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 7,16 (д,  $J=8,59$  Гц, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,08 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 2,97 (дт,  $J=3,88$ , 7,64 Гц, 1H), 2,51 (тд,  $J=3,28$ , 6,69 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,01-2,11 (м, 2H), 1,94 (д,  $J=11,87$  Гц, 2H), 1,76 (ддд,  $J=3,66$ , 7,52, 11,05 Гц, 1H), 1,41-1,58 (м, 3H), 1,37 (кв.,  $J=7,24$  Гц, 1H), 1,15 (кв.д,  $J=3,28$ , 12,72 Гц, 2H); LC-MS Rt=0,49 хв; MS (ESI): 331,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Приклад 85

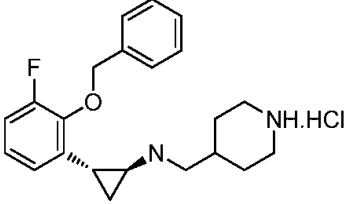
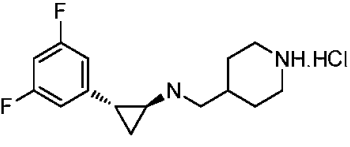
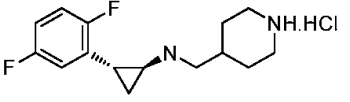
транс-2-(3-Фтор-2-метоксифеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін, гідрохлорид



До розчину транс-2-(3-фтор-2-метоксифеніл)циклопропанамін гідрохлориду (Biochemistry 2010, 49(30), 6494) (500 мг, 2,76 ммоль) в суміші 1,2-дихлоретану (20 мл) і MeOH (5 мл) додавали трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилат (588 мг, 2,76 ммоль) і перемішували протягом 3 хвилин, потім додавали  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (1,75 г, 8,28 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (100 мл) і промивали водою (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням для елюювання 2 % MeOH в DCM, із одержанням трет-бутил 4-(((транс)-2-(3-фтор-2-метоксифеніл)циклопропіламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (250 мг, вихід 25 %) у вигляді жовтої рідини. LCMS (ES)  $m/e$  379,45  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

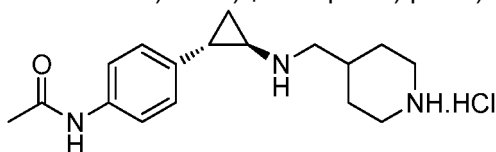
До розчину трет-бутил 4-(((транс)-2-(3-фтор-2-метоксифеніл)циклопропіламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,529 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) додавали 4н розчин HCl в 1,4-діоксані (30 мл) і перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром (50 мл), EtOAc (20 мл) і сушили в умовах високого вакууму із одержанням (транс)-2-(3-фтор-2-метоксифеніл)-N-(піперидин-4-ілметил)циклопропанамін гідрохлориду (130 мг, 88 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. LCMS (ES)  $m/e$  279,45  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 95,34 %, (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 9,53 (шир.с, 2H), 8,88 (шир.с, 1H), 8,69 (шир.с, 1H), 7,15 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,09-7,07 (м, 1H), 6,78 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,29 (д, 2H), 3,0 (шир.с, 3H), 2,79-2,89 (м, 3H), 2,05 (шир.с, 1H), 1,96 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,38-1,47 (м, 2H), 1,24-1,29 (м, 1H).

Наступні приклади були синтезовані, виходячи з фенілциклопропіламіну відповідним чином заміщеного (Biochemistry 2010, 49(30), 6494) у способі, аналогічному способу Прикладу 85.

Приклад	LCMS m/e	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц в DMSO-d <sub>6</sub> )
 86	355,25 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 9,53 (шир.д, 2H), 8,82 (шир.с, 1H), 8,61 (шир.с, 1H), 7,56 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,36-7,44 (м, 3H), 7,15-7,19 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 6,788 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,16 (д, J=11,2 Гц, 1H), 5,061 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,23 (д, J=12,8, 2H), 2,80-2,99 (м, 6H), 1,98 (шир.с, 1H), 1,89 (д, J=14,00 Гц, 1H), 1,76 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,57-1,60 (м, 1H), 1,21-1,39 (м, 3H).
 87	267,20 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 9,49 (шир.с, 2H), 8,78 (шир.с, 1H), 8,60 (шир.с, 1H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,99 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,27 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,05 (шир.с, 3H), 2,83-2,89 (м, 2H), 2,61 (шир.с, 1H), 2,01 (шир.с, 1H), 1,93 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,62-1,67 (м, 1H), 1,36-1,44 (м, 3H).
 88	267,24 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 9,58 (шир.с, 2H), 8,82 (шир.с, 1H), 8,64 (шир.с, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,01-7,04 (м, 1H), 3,27 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,10 (шир.с, 1H), 2,99 (шир.с, 2H), 2,81-2,89 (м, 2H), 2,72 (шир.с, 1H), 2,04 (шир.с, 1H), 1,95 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,65-1,67 (м, 1H), 1,37-1,45 (м, 3H).

Приклад 89

N-(4-((транс)-2-((Піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)ацетамід, гідрохлорид



5

Стадія 1

трет-Бутил ((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)карбамат

До охолодженого розчину трет-бутил ((транс)-2-(4-амінофеніл)циклопропіл)карбамату (1 г, 4,03 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали TEA (0,842 мл, 6,04 ммоль), ацетилхлорид (0,315 мл, 4,43 ммоль) і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли крижаною водою (50 мл) і екстрагували за допомогою DCM (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали, колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш), елювання сполуки здійснювали з використанням 2 % MeOH в DCM, із одержанням трет-бутил ((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл) карбамату (900 мг, вихід 77 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS (ES) m/e 289,26 (M-H).

Стадія 2

N-(4-((транс)-2-Аміноциклопропіл)феніл)ацетамід

До трет-бутил ((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)карбамату, стадія 1 (900 мг, 3,10 ммоль), додавали розчин 4M HCl (3,444 мл, 13,78 ммоль) в 1,4-діоксані і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і розтирали в порошок з EtOAc (10 мл) і сушили в умовах вакууму із одержанням N-(4-((транс)-2-аміноциклопропіл)феніл)ацетамід гідрохлориду (700 мг, вихід 99 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. LCMS (ES) m/e 190,2 (M+H).

Стадія 3

трет-Бутил 4-(((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину N-(4-((транс)-2-аміноциклопропіл)феніл)ацетамід гідрохлориду (150 мг, 0,662 ммоль) в суміші дихлорметану (10 мл) і метанолу (5 мл) додавали трет-бутил 4-

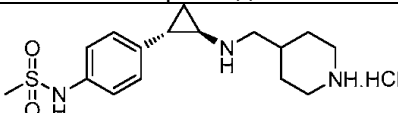
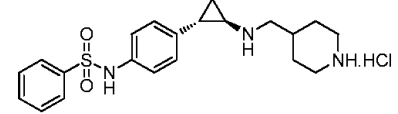
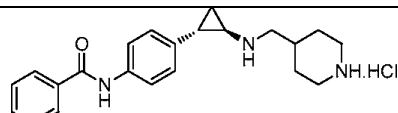
формілпіперидин-1-карбоксилат (141 мг, 0,662 ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин, потім додавали  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (210 мг, 0,992 ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин. Неочищену речовину розбавляли за допомогою DCM (100 мл) і виливали в насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Відокремлений органічний шар промивали водою (20 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл) і органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням для елювання MeOH в DCM. Елювання сполуки здійснювали з використанням 4 % MeOH в DCM із одержанням трет-бутил 4-(((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (150 мг, 0,387 ммоль, вихід 58,5 %). LCMS (ES) m/e 387,96 (M+H), 95,06 %

#### Стадія 4

N-(4-((транс)-2-((піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)ацетамід, гідрохлорид

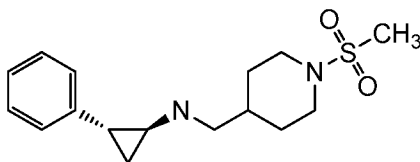
До трет-бутил 4-(((транс)-2-(4-ацетамідофеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (130 мг, 0,335 ммоль) в 1,4-діоксані додавали розчин 4M HCl (5 мл, 20,00 ммоль) в 1,4-діоксані і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і розтирали в порошок з EtOAc (10 мл), діетиловим ефіром (10 мл) і н-пентаном (20 мл), сушили в умовах високого вакууму, із одержанням N-(4-((транс)-2-((піперидин-4-ілметил)аміно)циклопропіл)феніл)ацетаміду у формі HCl солі (100 мг, вихід 92 %) у вигляді коричневої твердої речовини. LCMS (ES) m/e 288,32 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H) 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,51 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,25 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,99-3,09 (м, 3H), 2,55-2,60 (м, 1H), 2,18 (с, 4H), 2,06-2,09 (д, 2H), 1,43-1,61 (м, 4H).

Наступні приклади були синтезовані, виходячи з відповідним чином заміщеного фенілциклопропіламіна, способом, аналогічним способу Прикладу 89.

Приклад	LCMS m/e	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц в $\text{D}_2\text{O}$ )
 90	322,12 (M+H) <sup>+</sup>	$\delta$ 7,27 (т, J=9,2 Гц, 4H), 3,50 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,25 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,00-3,10 (м, 6H), 2,56-2,1 (м, 1H), 2,14-2,17 (м, 1H), 2,07 (д, J=14,4 Гц 2H), 1,51-1,61 (д, 3H), 1,43-1,48 (м, 1H).
 91	384,09 (M+H) <sup>+</sup>	$\delta$ 7,77 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,06-7,13 (кв., 4H), 3,49 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,21 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,03 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,92-2,96 (м, 1H), 2,48-2,52 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,05 (д, J=14,8 Гц, 2H), 1,50-1,58 (м, 3H), 1,37-1,41 (м, 1H).
 92	350,13 (M+H) <sup>+</sup>	$\delta$ 7,90 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 4H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,26 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,02-3,09 (м, 3H), 2,58-2,63 (м, 1H), 2,07-2,22 (м, 3H), 1,46-1,62 (м, 4H).

#### Приклад 93

(транс)-N-((1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін



#### Стадія 1

2,2,2-Трифтор-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамід

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду у вигляді TFA солі (300 мг, 0,92 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TEA (0,385 мл, 2,76 ммоль) і охолоджували до 0 °C. Потім додавали MsCl (0,106 мл, 1,38 ммоль) і перемішували протягом 2

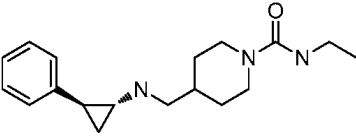
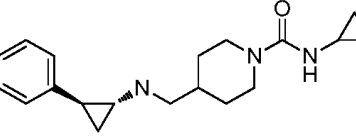
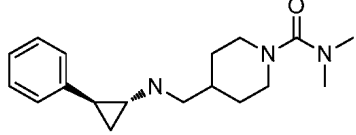
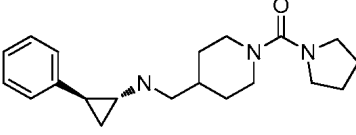
годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили льодом та екстрагували за допомогою DCM (30 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (2×25 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл) і сушили над безводим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску із одержанням неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 35 % етилацетат/петролейний ефір як елюент і виділяли бажаний продукт 2,2,2-трифтор-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамід (150 мг, 40,4 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS (ES<sup>+</sup>): 405,4 [M+H]<sup>+</sup>.

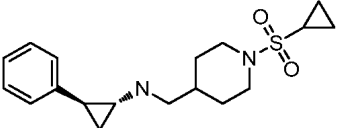
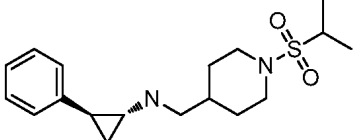
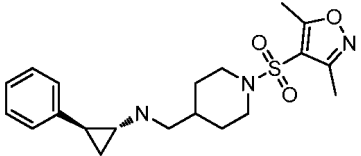
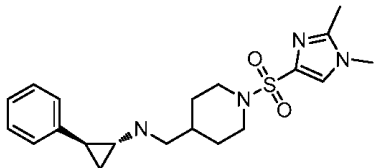
#### Стадія 2

(транс)-N-((1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (150 мг, 0,37 ммоль) у суміші MeOH (6 мл) і H<sub>2</sub>O (4 мл) додавали KOH (62 мг, 1,11 ммоль) при 0 °C перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли у воді (10 мл) і підкисляли за допомогою 50 % HCl і промивали етилацетатом (2×10 мл). Водний шар підлужували насиченим розчином карбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2×25 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (25 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл) і сушили над безводим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, із одержанням бажаного продукту (транс)-N-((1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанаміну (57 мг, 51,8 %) у вигляді безбарвного в'язкого масла. ВЕРХ-97,64 %, m/z 309,35 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7,23-7,25 (м, 2H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,81 (д, J=1 1,2 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,60-2,66 (м, 4H), 2,30-2,34 (м, 1H), 1,82-1,88 (м, 3H), 1,52-1,56 (м, 2H), 1,29-1,36 (м, 2H), 0,95-1,06 (м, 2H).

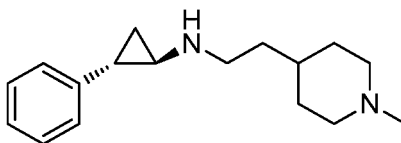
Наступні приклади були синтезовані за допомогою способу, аналогічного способу Прикладу 89, з використанням відповідного сульфонілхлориду, ізоціанату або інших засобів для синтезу сечовини.

Приклад	LCMS m/e	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц в DMSO-d <sub>6</sub> /CDCl <sub>3</sub> )
 94	302,22 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,19-7,23 (м, 2H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,33-6,35 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,90 (д, J=16 Гц, 2H), 2,98-3,04 (м, 2H), 2,45-2,59 (м, 2H), 2,19 (шир., 1H) 1,76 (шир., 1H) 1,51-1,65 (м, 3H), 1,17-1,23 (м, 1H), 0,854-1,00 (м, 7H).
 95	314,10 (M+H) <sup>+</sup>	(DMSO) δ м.д. 7,19-7,23 (м, 2H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,45 (шир., 1H), 3,88 (д, J=12 Гц, 2H), 2,19-2,57 (м, 5H), 1,90-2,19 (м, 1H), 1,72-1,77 (м, 1H) 1,50-1,64(м, 3H) 0,85-0,96 (м, 4H) 0,48-0,52 (м, 2H), 0,32-0,36 (м, 2H).
 96	302,10 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,23-7,24 (м, 2H), 7,14 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,66 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,67-2,75 (м, 2H), 2,63 (д, J=6,8 Гц, 2H) 2,30-2,34 (м, 1H) 1,84-1,89 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 3H), 1,59-1,64 (м, 1H), 1,27-1,21 (м, 2H), 1,02-1,07 (м, 1H), 0,95-0,99 (м, 1H).
 97	328,21 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,21 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,09 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,20-3,24 (м, 5H), 2,57-2,67 (м, 3H), 2,46 (с, 1H), 2,17-2,20 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 8H) 0,89-1,23 (м, 4H).

 <p>98</p>	335,01 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,23-7,25 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,81 (д, J=12 Гц, 2H), 2,75-2,81 (т, 2H), 2,65 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,21-2,34 (м, 2H), 1,80-1,89 (т, 3H), 1,57 (с, 2H), 1,25-1,35 (т, 2H), 1,14-1,17 (т, 2H), 1,02-1,06 (м, 1H), 0,93-0,99 (м, 3H).
 <p>99</p>	337,21 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,23-7,25 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,83 (д, J=12 Гц, 2H), 3,13-3,19 (т, 1H), 2,81-2,87 (м, 2H), 2,64 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,30-2,33 (т, 1H), 1,77-1,88 (м, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,21-1,27 (м, 3H), 1,02-1,06 (м, 1H), 0,95-0,99 (м, 1H).
 <p>100</p>	390,24 (M+H) <sup>+</sup>	CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,22-7,24 (м, 2H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,76 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,49 (с, 1H), 2,63 (д, J=6,8 Гц, 5H), 2,47-2,52 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,28-2,32 (м, 1H), 1,82-1,85 (м, 3H), 1,47-1,50 (т, 1H), 1,23-1,33 (м, 2H), 0,94-1,04 (м, 2H).
 <p>101</p>	389,44 (M+H) <sup>+</sup>	(CDCl <sub>3</sub> ) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,55 (д, J=12 Гц, 2H), 2,36-2,50 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,15-2,19 (м, 1H), 1,71-1,76 (м, 3H), 1,34-1,35 (м, 1H), 1,06-1,15 (м, 2H), 0,87-0,94 (м, 2H).

Приклад 102

(транс)-N-(2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанамін, 2HCl



- 5 Стадія 1  
трет-Бутил 4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-карбоксилат
- 10 До перемішаного розчину трет-бутил 4-(2-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-карбоксилату (2,5 г, 7,26 ммоль) в DCM (50 мл) додавали TEA (3,03 мл, 21,77 ммоль), з подальшим додаванням TFAA (1,538 мл, 10,89 ммоль) при 0 °C і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (50 мл), промивали водою (3×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, із одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на 100-200 меш силікагелі з використанням для елюювання 15 % етилацетату в петролейному ефірі, із одержанням трет-бутил 4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, вихід 42,2 %) у вигляді жовтої смолистої речовини. LCMS (ES) m/e 441,04 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2

2,2,2-Трифтор-*N*-((транс)-2-фенілциклопропіл)-*N*-(2-(піперидин-4-іл)етил)ацетамід, сіль  
трифтороцтової кислоти

TFA (2 мл, 26,0 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил 4-(2-(2,2,2-  
трифтор-*N*-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 4,09  
ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °C і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.  
Реакційну суміш концентрували і сушили в умовах високого вакууму із одержанням 2,2,2-  
трифтор-*N*-((транс)-2-фенілциклопропіл)-*N*-(2-(піперидин-4-іл)етил)ацетаміду у формі солі  
трифтороцтової кислоти (1,5 г, вихід 71,8 %) у вигляді жовтої смолистої речовини. LCMS (ES)

$m/e$  341,45 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3

2,2,2-трифтор-*N*-(2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил)-*N*-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамід

До перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-*N*-((транс)-2-фенілциклопропіл)-*N*-(2-(піперидин-  
4-іл)етил)ацетаміду у формі солі трифтороцтової кислоти (300 мг, 0,881 ммоль) у метанолі (25  
мл) додавали каталітичну кількість оцтової кислоти (0,505 мкл, 8,81 мкмоль). Через 10 хвилин  
додавали формальдегід (1,214 мл, 17,63 ммоль) з подальшим додаванням  
триацетоксиборогідрид натрію (560 мг, 2,64 ммоль) при 25 °C і перемішували протягом 4 годин.  
Реакційну суміш концентрували, розбавляли етилацетатом (40 мл) і промивали водою (10 мл).  
Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, сушили і концентрували  
із одержанням 2,2,2-трифтор-*N*-(2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил)-*N*-((транс)-2-  
фенілциклопропіл)ацетаміду (200 мг, вихід 64,0 %) у вигляді безбарвної рідини. LCMS (ES)  $m/e$   
355,21 (M+H)<sup>+</sup>.

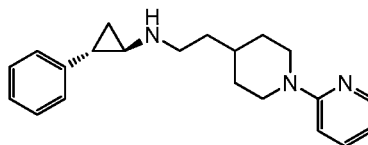
## Стадія 4

(транс)-*N*-(2-(1-Метилпіперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанамін, 2HCl

До перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-*N*-(2-(1-метилпіперидин-4-іл)етил)-*N*-((транс)-2-  
фенілциклопропіл)ацетаміду, 6 (200 мг, 0,564 ммоль) у суміші метанолу (15 мл) і води (15 мл)  
додавали KOH (31,7 мг, 0,564 ммоль) при 0 °C, суміші давали нагрітися до кімнатної  
температури. Реакційну суміш концентрували, рН доводили до ~1-2 з використанням 2*N* розчину  
HCl (15 мл) і промивали етилацетатом (10 мл). Потім рН водного шару доводили до ~8-9, з  
використанням насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл).  
Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували із  
одержанням 100 мг вказаної в заголовку сполуки (вільна основа) у вигляді жовтої смолистої  
речовини. Сполука була досить чистою, отже, її перетворювали у відповідну HCl сіль з  
використанням розчину 4*M* HCl в 1,4-діоксані (10 мл) і концентрували при зниженому тиску.  
Залишок промивали етилацетатом (5×10 мл) і сушили із одержанням (транс)-*N*-(2-(1-  
метилпіперидин-4-іл)етил)-2-фенілциклопропанаміну, 2HCl (50 мг, вихід 25,9 %) у вигляді жовтої  
твердої речовини. (ES)  $m/e$  259,43 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц в D<sub>2</sub>O) δ м.д. 7,409-7,446 (т, J=7,2  
Гц, 2H), 7,334-7,371 (т, J=7,2 Гц 1H), 7,244-7,261 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,458-3,537 (м, 2H), 3,29-3,31  
(т, J=8 Гц, 2H), 2,818 (с, 3H) 2,944-3,018 (м, 3H) 2,541-2,58 (м, 1H), 2,046-2,080 (д, J=16 Гц, 2H),  
1,747-1,778 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,438-1,591 (м, 4H).

## Приклад 103

(транс)-2-Феніл-*N*-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін



## Стадія 1

Етил 2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетат

До перемішаного розчину етил гідрохлориду 2-(піперидин-4-іл)ацетату (2,0 г, 9,63 ммоль)  
в DMF (40 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,99 г, 28,9 ммоль) з подальшим додаванням 2-бромпіридину  
(1,521 г, 9,63 ммоль) і перемішували при 130 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли  
водою (200 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали  
водою (2×100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> фільтрували та  
концентрували при зниженому тиску. Залишки очищали колонковою хроматографією на 100-200  
силікагелі з використанням для елювання 20 % етилацетату в петролейному ефірі, із  
одержанням етил 2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетату (600 мг, вихід 19,86 %) у вигляді  
безбарвної рідини. LCMS (ES)  $m/e$  249,20 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2

## 2-(4-(Піридин-2-іл)піперидин-1-іл)ацетальдегід

До перемішаного розчину етил 2-(4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл)ацетату (600мг, 2,416 ммоль) в толуолі (20 мл) додавали DIBAL-H (3,62 мл, 3,62 ммоль, 1М в толуолі) при -78 °С і перемішували протягом 3 годин при -78 °С. Реакційну суміш гасили метанолом (0,5 мл) і потім додавали насичений сольовий розчин (10 мл). Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску із одержанням 2-(4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл)ацетальдегіду (400 мг, 77 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LCMS (ES) m/e 205,16 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 3

(транс)-2-Феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін

До перемішаного розчину 2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)ацетальдегіду, 8 (500 мг, 2,448 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) додавали оцтову кислоту (0,420 мл, 7,34ммоль), з подальшим додаванням (транс)-2-фенілциклопропанамін гідрохлориду (623 мг, 3,67 ммоль) і перемішували протягом 1 години при 25 °С. Потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (1556 мг, 7,34 ммоль) і перемішували протягом 1 години при 25 °С. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (50 мл), промивали водою (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (1×50 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску із одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на 100-200 меш силікагелі з використанням для елюювання розчину 70 % етилацетату в петролейному ефірі, із одержанням етил (транс)-2-феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл) піперидин-4-іл)етил)циклопропанаміну (400 мг, вихід 38,3 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Чистота виділеної сполуки була нижча, і, отже, сполуку перетворювали у відповідне Вос-похідне для її очищення. LCMS (ES) m/e 322,52 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 4

трет-Бутил ((транс)-2-фенілциклопропіл)(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)карбамат

Триетиламін (0,520 мл, 3,73 ммоль) додавали до перемішаного розчину (транс)-2-феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанаміну (400 мг, 1,244 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °С. Потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,318 мл, 1,369 ммоль) при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (30 мл), промивали водою (3×20 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, із одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на 100-200 силікагелі з використанням для елюювання розчину 20 % етилацетату в петролейному ефірі, із одержанням трет-бутил трет-бутил ((транс)-2-фенілциклопропіл)(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)карбамату (400 мг, вихід 76 %) у вигляді жовтої смолистої речовини.

LCMS (ES) m/e 322,28 (M+H)<sup>+</sup>, 99,42 %

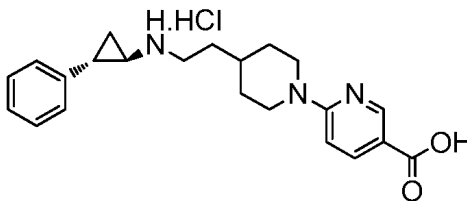
## Стадія 5

(транс)-2-Феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін, гідрохлорид

Простий ефір-HCl (4 мл, 16,00 ммоль) додавали до трет-бутил ((транс)-2-фенілциклопропіл)(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)карбамату, 9 (350 мг, 0,830 ммоль) і перемішували протягом 4 годин при 25 °С. Реакційну суміш концентрували, сушили і залишок розтирали в порошок з простим ефіром (2×25 мл) і етилацетатом (2×25 мл) і сушили із одержанням (транс)-2-феніл-N-(2-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)етил)циклопропанамін гідрохлориду (230 мг, вихід 76 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LCMS (ES) m/e 322,46 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц в D<sub>2</sub>O) δ м.д. 7,94-7,98 (м, 1H), 7,82-7,83 (м, 1H) 7,39-7,43 (т, J=16 Гц, 2H), 7,31-7,35 (т, J=16 Гц, 1H), 7,24 (д, J=12 Гц, 2H), 6,89-6,92 (т, J=12 Гц, 1H), 4,09(д, J=16 Гц, 2H), 3,22-3,34 (м, 4H), 2,99-3,03 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 1,93 (д, J=12 Гц, 2H), 1,80-1,88 (м, 1H), 1,72-1,79 (м, 2H), 1,52-1,58 (м, 1H), 1,36-1,49 (м, 3H).

## Приклад 104

6-(4-(2-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)етил)-піперидин-1-іл)нікотинова кислота, гідрохлорид



## Стадія 1

Метил 6-(4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-іл)нікотинат

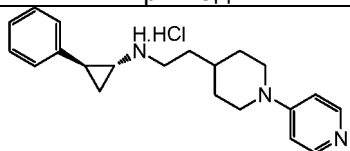
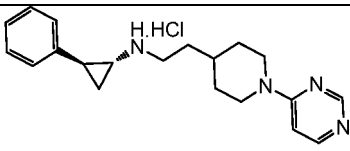
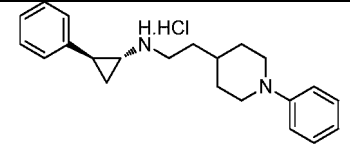
Метил 6-бромнікотинат, 13 (0,476 г, 2,206 ммоль) і CsF (2,68 г, 17,64 ммоль) додавали до перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)-N-(2-(піперидин-4-іл)етил)ацетамід трифторацетату (1 г, 2,206 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (10 мл) в мікрохвильовій судині. Реакційну судину герметично закривали і нагрівали в мікрохвильовому пристрої CEM Discover до 100 °C протягом 45 хв в умовах мікрохвильового опромінення. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2×30 мл), насиченим сольовим розчином (1×50 мл), фільтрували і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску із одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на 100-200 меш силікагелі з використанням для елюювання розчину 30 % етилацетату в петролейному ефірі, із одержанням метил 6-(4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-іл)нікотинату (500 мг, вихід 27,3 %) у вигляді жовтої смолистої речовини. LCMS (ES) m/e 476,14 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадія 2

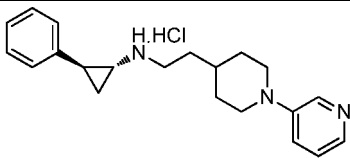
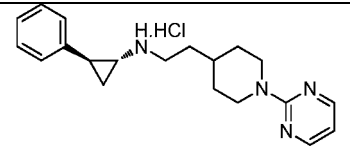
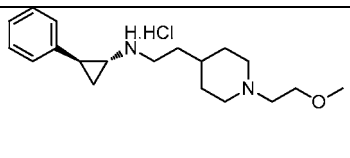
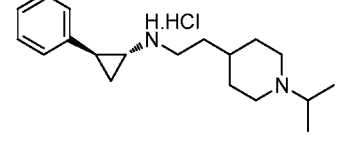
6-(4-(2-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-іл)нікотинова кислота, гідрохлорид

KOH (236 мг, 4,21 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил 6-(4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-іл)нікотинату (400 мг, 0,841 ммоль) в суміші метанолу (3 мл) і води (1 мл) і перемішували протягом 4 годин при 60 °C. Реакційну суміш концентрували і підкисляли до pH ~5 за допомогою 3N розчину HCl і осаджену тверду речовину фільтрували та сушили. Залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром (2×25 мл), етилацетатом (2×25 мл) і сушили із одержанням 150 мг продукту, який знову очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержаний продукт знову обробляли сумішшю простий ефір-HCl (5 мл) протягом 15 хвилин і концентрували при зниженому тиску і залишок сушили, із одержанням 6-(4-(2-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-іл)нікотинової кислоти у формі гідрохлориду (31 мг, 0,075 ммоль, вихід 8,92 %) у вигляді жовтої смолистої речовини. LCMS (ES) m/e 366,24 (M+H)<sup>+</sup>, 97,24 %. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц в D<sub>2</sub>O) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,30 (д, J=8 Гц, 1H) 7,39-7,43 (т, J=16 Гц, 2H), 7,32-7,35 (т, J=16 Гц, 1H), 7,24 (д, J=16 Гц, 2H), 4,18 (д, J=16 Гц, 2H), 3,30-3,36 (м, 4H), 2,99-3,02 (м, 1H) 2,53-2,57 (м, 1H) 1,88-2,01 (м, 3H), 1,73-1,78 (м, 2H), 1,52-1,56 (м, 1H), 1,39-1,49 (м, 3H).

Наступні приклади були синтезовані з використанням способів, аналогічних способам прикладів 102, 103 і 104, і відповідних вихідних речовин.

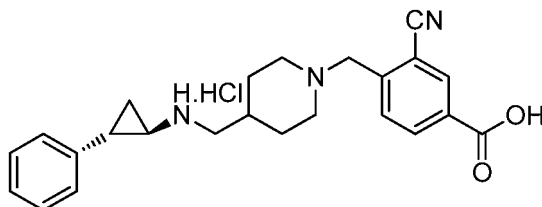
Приклад	LCMS m/e	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц в D <sub>2</sub> O)
 105	322,33 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 7,99 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,39-7,43 (т, J=14,8 Гц 2H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,24 (д, J=8 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8 Гц, 2H), 4,17 (д, J=12 Гц, 2H), 3,36-3,29 (м, 2H), 3,21-3,02 (м, 2H), 3,00-2,57 (м, 1H) 2,08-2,55 (м, 1H), 1,75-1,92 (м, 3H), 1,70-1,74 (м, 2H), 1,53-1,56 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,28-1,37 (м, 2H).
 106	323,37 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 8,57 (с, 1H), 8,03 (д, J=8 Гц, 1H), 7,40-7,44 (т, J=16 Гц 2H), 7,33-7,37 (т, J=16 Гц 1H), 7,25 (д, J=16 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8 Гц, 1H), 4,97 (д, J=16 Гц, 1H), 4,17 (д, J=12 Гц, 1H), 3,31-3,35 (м, 3H), 2,99-3,01 (м, 2H) 2,54-2,59 (м, 1H) 1,86-1,93 (м, 3H), 1,72-1,78 (м, 2H), 1,55-1,59 (м, 1H), 1,44-1,53 (м, 1H), 1,30-1,37 (м, 2H).
 107	321,31 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 7,58-7,65 (м, 5H), 7,40-7,44 (т, J=5,2 Гц, 2H), 7,33-7,36 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,24-7,26 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,72-3,75 (д, J=12 Гц, 2H), 3,58-3,66 (м, 2H), 3,33-3,37 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,01-3,05 (м, 1H), 2,55-2,60 (м, 1H), 2,14-2,18 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,71-1,93 (м, 5H), 1,54-1,6 (м, 1H), 1,45-1,50 (м, 1H).



108		322,50 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 8,25 (д, J=4 Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 7,79-7,80 (м, 1H), 7,38-7,42 (т, J=16 Гц, 2H), 7,31-7,34 (т, J=12 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8 Гц, 2H), 3,85 (д, J=12 Гц, 2H), 3,30-3,33 (м, 2H), 2,96-3,03 (м, 3H), 2,52-2,57 (м, 1H), 1,87 (д, J=12 Гц, 2H), 1,72-1,75 (м, 3H), 1,52-1,57 (м, 1H), 1,32-1,48 (м, 3H).
109		323,27 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 8,53 (д, J=8 Гц, 2H), 7,36-7,43 (т, J=12 Гц, 2H), 7,32-7,36 (т, J=16 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8 Гц, 2H), 6,94-6,97 (т, J=12 Гц, 1H), 4,43 (д, J=12 Гц, 2H), 3,20-3,37 (м, 5H), 2,99-3,03 (м, 1H), 2,53-2,58 (м, 1H), 1,94 (д, J=12 Гц, 2H), 1,83-1,87 (м, 1H), 1,72-1,78 (м, 2H), 1,52-1,58 (м, 1H), 1,31-1,49 (м, 3H).
110		303,51 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 7,326-7,437 (т, 3H), 7,233-7,252 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,792-3,768 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,679-3,717 (д, J=15,2 Гц, 2H), 3,406 (с, 3H), 3,231-3,339 (м, 4H), 2,945-3,065 (м, 3H), 2,137-2,577 (м, 1H), 2,008-2,041 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,655-1,758 (т, J=2,4 Гц, 3H), 1,430-1,576 (м, 4H).
111		287,13 (M+H) <sup>+</sup>	δ м.д. 7,409-7,446 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,334-7,371 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,244-7,261 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,458-3,537 (м, 3H), 3,29-3,31 (т, J=8 Гц, 2H), 2,944-3,018 (м, 3H), 2,541-2,58 (м, 1H), 2,046-2,080 (д, J=16 Гц, 2H), 1,747-1,778 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,438-1,591 (м, 4H), 1,325-1,362 (т, J=6,8 Гц, 7H).

## Приклад 112

3-Ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота, дигідрохлорид



5

## Стадія 1

## Метил

3-ціано-4-((4-(((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат

До перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл) -N-((піперидин-4-ілметил)ацетаміду у формі солі трифтороцтової кислоти (1 г, 2,271 ммоль) і метил 4-(бромметил)-3-ціанобензоату у DMF (25 мл) додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,941 г, 6,81 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 3 годин, розбавляли водою і екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×60 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл) сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували із одержанням неочищеного залишку (1,8 г). Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на 60-120 силікагелі з використанням для елювання 0-25 % EtOAc:петролейний ефір і виділяли метил 3-ціано-4-((4-(((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат, 13 (1,2 г, вихід 73,0 %). LCMS (ES) m/e 500,12 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Стадія 2

Калію 3-ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат  
До перемішаного розчину метил 3-ціано-4-((4-(((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (1,2 г, 2,402 ммоль) у суміші метанолу (15 мл) і води (2 мл) додавали KOH (0,404 г, 7,21 ммоль) при кімнатній температурі.

Потім реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували із одержанням (неочищеного) 3-ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат калію (1 г, вихід 107 %). Цю речовину використовували як таку на наступній стадії.

5 Цю сполуку перетворювали в її Вос-похідне для полегшення очищення.

Стадія 3

4-((4-(((трет-Бутоксикарбоніл)((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-3-ціанобензойна кислота

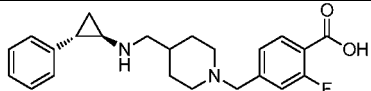
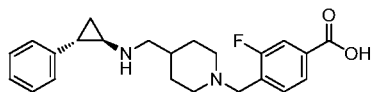
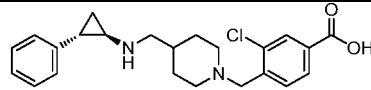
10 До перемішаного розчину 3-ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат калію (1 г, 2,57 ммоль) в суміші ТГФ (20 мл) і води (4 мл) додавали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,680 г, 6,42 ммоль), Вос-ангідрид (0,715 мл, 3,08 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і рН (~6) доводили за допомогою розчину лимонної кислоти (водн.) і потім екстрагували за допомогою EtOAc (3×70 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (80 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували із одержанням неочищеного залишку (1,2 г). Неочищену речовину додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ і виділяли 4-((4-(((трет-бутоксикарбоніл)((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)-піперидин-1-іл)метил)-3-ціанобензойну кислоту (400 мг, 0,812 ммоль, вихід 31,6 %). LCMS (ES) m/e 490,11 (M+H)<sup>+</sup>.

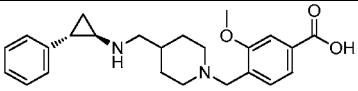
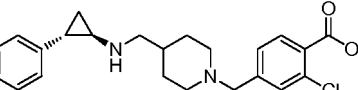
20 Стадія 4

3-Ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)-піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота, дигідрохлорид

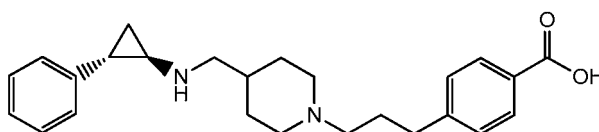
25 До перемішаного розчину 4-((4-(((трет-бутоксикарбоніл)((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)-піперидин-1-іл)метил)-3-ціанобензойної кислоти (400 мг, 0,817 ммоль) в DCM (5 мл) додавали HCl в діетиловому ефірі (5 мл, 0,817 ммоль) при 0 °С і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок розтирали в порошок з діетиловим ефіром (2×10 мл) і сушили із одержанням дигідрохлориду 3-ціано-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойної кислоти (250 мг, 0,538 ммоль, вихід 65,9 %) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (ES) m/z: 390,09 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц в D<sub>2</sub>O): δ 8,489 (шир.с, 1H) 8,342 (д, J=8 Гц, 1H), 7,866 (д, J=8 Гц, 1H), 7,400-7,291 (м, 3H), 7,209 (д, J=8 Гц, 2H), 4,624 (с, 2H), 3,683 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,269-3,214 (м, 4H), 2,979-2,997 (м, 1H), 2,526-2,577 (м, 1H), 2,107 (д, J=14,8, 3H), 1,528-1,618 (м, 3H), 1,434 (м, 1H).

35 Наступні приклади були синтезовані таким самим способом, як в Прикладі 112, з використанням відповідного бензилброміду.

Приклад	LCMS m/e	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц в D <sub>2</sub> O)
 113	383,26 (M+H) <sup>+</sup>	δ 7,932 (т, J=7,8 Гц 1H), 7,364-7,395 (м, 4H), 7,311 (т, J=7,4 Гц 1H), 7,207 (д, J=7,2 Гц 2H), 4,370 (шир.с, 2H), 3,595 (д, J=12,4 Гц 2H), 3,21 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,045-3,110 (т, J=13,0 Гц 2H), 2,962-2,992 (м, 1H), 2,520-2,572 (м, 1H), 2,065-2,153 (м, 3H), 1,405-1,612 (м, 4H).
 114	383,11 (M+H) <sup>+</sup>	δ 7,856-7,932 (т, 2H), 7,648-7,686 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,326-7,432 (м, 3H), 7,238 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,482 (шир.с, 2H), 3,653-3,683 (д, J=12 Гц, 2H), 3,223-3,249 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,129-3,192 (м, 2H), 3,001-3,019 (м, 1H), 2,575 (м, 1H), 2,100-2,134 (м, 1H), 1,544-1,646 (м, 3H), 1,437-1,491 (м, 1H).
 115	399,01 (M+H) <sup>+</sup>	δ 8,180 (шир.с, 1H), 8,01 (д, J=8 Гц, 1H), 7,726 (д, J=8 Гц, 1H), 7,329-7,437 (м, 3H), 7,242 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,585 (шир.с, 2H), 3,695 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,237-3,276 (м, 4H), 3,104 (м, 1H), 2,580 (м, 1H), 2,095-2,182 (т, J=17,4 Гц, 3H), 1,441-1,659 (м, 4H).

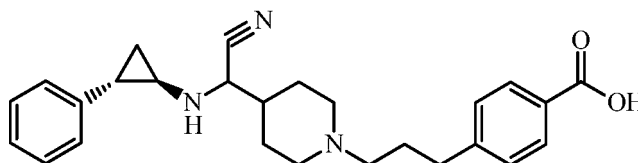
 <p>116</p>	395,13 (M+H) <sup>+</sup>	$\delta$ 7,666 (д, J=12 Гц, 2H), 7,519 (д, J=8 Гц, 1H), 7,328-7,432 (м, 3H), 7,237 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,981 (с, 3H), 3,613 (д, J=12 Гц, 2H), 3,340-3,381 (м, 1H), 3,234 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,077-3,142 (т, J=13 Гц, 2H), 2,997-3,017 (м, 1H), 2,571 (м, 1H), 2,103 (м, 1H), 1,436-1,643 (м, 4H).
 <p>117</p>	399,11 (M+H) <sup>+</sup>	$\delta$ 7,863 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,763 (с, 1H), 7,573-7,596 (м, 1H), 7,327 (т, J=6,8 Гц, 2H), 7,244 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,180 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,312 (с, 2H), 3,344 (шир.с, 2H), 2,943-3,044 (м, 5H), 2,471-2,488 (м, 1H), 1,964 (д, J=13,2 Гц, 3H), 1,488-1,540 (м, 3H), 1,295-1,330 (м, 1H).

Приклад 30  
4-{3-[4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-1-піперидиніл]пропіл}бензойна кислота 2HCl



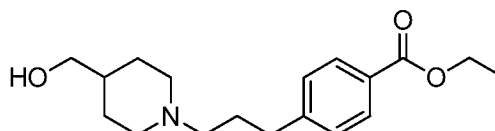
5

та  
Приклад 118  
4-(3-(4-(Ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота, 2 гідрохлорид



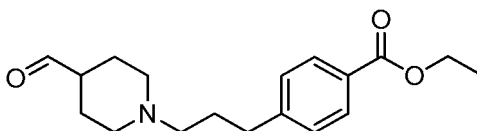
10

Стадія 1  
Етил 4-{3-[4-(гідроксиметил)-1-піперидиніл]пропіл]бензоат



Етил 4-(3-оксопропіл)бензоат (1000 мг, 4,85 ммоль) і піперидин-4-ілметанол (726 мг, 6,30 ммоль) в метанолі (25 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали ціаноборогідрид натрію (457 мг, 7,27 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували, додавали дихлорметан і промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування розчинника. Залишок очищали з використанням системи Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан для видалення домішок, потім 0 % до 20 % MeOH:DCM; колонка з силікагелем 50г-HP) із одержанням 800 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,40 (т, 5H), 1,48-1,64 (м, 1H), 1,78 (д, J=11,87 Гц, 2H), 1,91 (квин., J=7,71 Гц, 2H), 2,04 (т, J=11,12 Гц, 2H), 2,38-2,53 (м, 2H), 2,71 (т, J=7,58 Гц, 2H), 3,03 (д, J=11,62 Гц, 2H), 3,51 (д, J=6,32 Гц, 2H), 4,38 (кв., J=7,24 Гц, 2H), 7,11-7,40 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,08 Гц, 2H); MS(ES) [M+H]<sup>+</sup> 306,2.

Стадія 2  
Етил 4-[3-(4-форміл-1-піперидиніл)пропіл]бензоат



Розчин оксалілхлориду (2,66 мл, 30,4 ммоль) в дихлорметані (150 мл) охолоджували на бані сухий лід/ацетон. Додавали по краплях DMSO (3,29 мл, 46,3 ммоль). Через 10 хвилин додавали по краплях етил 4-(3-(4-(гідроксиметил) піперидин-1-іл)пропіл)бензоат (4,88 г, 15,98 ммоль), який був розчинений в DCM. Через 15 хвилин додавали триетиламін (13,36 мл, 96 ммоль) по краплях. Суміш залишали для перемішування на бані сухий лід/ацетон з поступовим нагріванням до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування DCM. Залишок очищали з використанням системи Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан; потім 0 % до 20 % MeOH:EtOAc; колонка з силікагелем 50г-HP) із одержанням 4,25г.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,40 (т, J=7,20 Гц, 3H), 1,64-1,78 (м, 2H), 1,78-2,01 (м, 4H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,31-2,40 (м, 2H), 2,69 (т, J=7,58 Гц, 2H), 2,79-2,91 (м, 2H), 4,37 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 7,06-7,38 (м, 2H), 7,87-8,07 (м, 2H), 9,66 (д, 1H); MS(ES)  $[M+H]^+$  304,2.

#### Стадія 3

Етил 4-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоат та

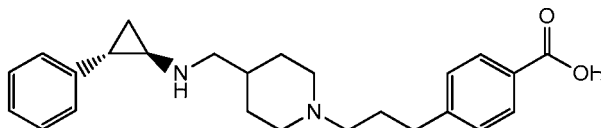
етил 4-(3-(4-(ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоат(1R,2S)-2-фенілциклопропанамін (1,051 г, 7,89 ммоль), етил 4-(3-(4-формілпіперидин-1-іл)пропіл)бензоат (1,9 г, 6,26 ммоль) в метанолі (50 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали ціаноборогідрид натрію (0,590 г, 9,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували і додавали DCM, промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування розчинника. Залишок очищали з використанням системи Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан; для очищення етил 4-(3-(4-(ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату, потім 0 % до 20 % MeOH:DCM для очищення етил 4-(3-(4-(((1R,2S)-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату на колонці з силікагелем 50г-HP). Одержували 1,18 г етил 4-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 0,90-1,18 (м, 2H), 1,20-1,36 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,07 Гц, 4H), 1,66-1,80 (м, 2H), 1,81-2,02 (м, 5H), 2,24-2,45 (м, 3H), 2,56-2,79 (м, 4H), 2,95 (д, J=10,86 Гц, 2H), 4,38 (кв., J=7,24 Гц, 2H), 6,99-7,10 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,21-7,38 (м, 5H), 7,97 (д, 2H);  $[M+H]^+$  421,3.

Одержували 470 мг етил 4-(3-(4-(ціано(((1R, 2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 0,93-1,14 (м, 2H), 1,21 (ддд, J=9,09, 4,93, 4,67 Гц, 1H), 1,41 (т, J=7,20 Гц, 4H), 1,47-1,73 (м, 3H), 1,77-2,04 (м, 10H), 2,10 (ддд, J=9,28, 6,00, 2,91 Гц, 1H), 2,36 (т, J=6,82 Гц, 2H), 2,56-2,80 (м, 3H), 2,98 (шир.с, 2H), 3,46 (ддд, J=10,67, 7,26, 3,28 Гц, 1H), 4,39 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 7,00-7,11 (м, 2H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 5H), 7,98 (д, J=8,34 Гц, 2H);  $[M+H]^+$  446,3.

#### Стадія 4

##### Приклад 30

4-{3-[4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил]-1-піперидиніл]пропіл}бензойна кислота 2HCl



1М Гідроксиду натрію (14,03 мл, 14,03 ммоль) додавали до розчину етил 4-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату (1,18 г, 2,81 ммоль) в метанолі (60 мл) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 7 годин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза). Використовували 7 хв градієнт (0 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % TFA до 40 % ACN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % TFA) з Уф-детекцією при 214 нм. До

фракцій, концентрованих насуху, додавали 1 мл 1н розчину HCl. Одержували 800 мг указаної ди HCl солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  м.д. 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,61 (ддд,  $J=10,55$ , 6,51, 4,42 Гц, 3H), 2,01-2,26 (м, 5H), 2,60 (ддд,  $J=10,23$ , 6,57, 3,66 Гц, 1H), 2,82 (т,  $J=7,58$  Гц, 2H), 2,97-3,11 (м, 3H), 3,11-3,27 (м, 4H), 3,66 (д,  $J=12,13$  Гц, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 7,32 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H), 7,40 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,90-8,07 (м, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+ 393,3$ .

Стадія 5

Приклад 118

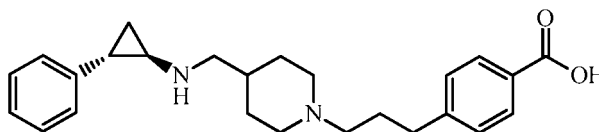
4-(3-(4-(Ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота, 2 гідрохлорид

До розчину етил 4-(3-(4-(ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоату (230 мг, 0,516 ммоль) додавали 1н розчин гідроксид натрію (1 мл, 1,000 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість 1н розчину гідроксид натрію (1 мл, 1,000 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза). Використовували 7 хв градієнт (0 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % TFA до 40 % ACN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % TFA) з Уф-детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl і використовували Genevac для концентрації насуху. Одержували 80 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  м.д. 1,30-1,43 (м, 2H), 1,47 (ддд,  $J=10,29$ , 6,25, 4,42 Гц, 1H), 1,60 (ддд,  $J=10,29$ , 6,13, 4,29 Гц, 1H), 1,68-1,95 (м, 4H), 2,03-2,31 (м, 9H), 2,32-2,50 (м, 3H), 2,56 (ддд,  $J=9,98$ , 6,57, 3,41 Гц, 1H), 2,80 (т,  $J=7,58$  Гц, 4H), 2,90 (ддд,  $J=7,33$ , 4,04, 3,79 Гц, 1H), 2,95-3,00 (м, 1H), 3,00-3,21 (м, 4H), 3,69 (т,  $J=11,87$  Гц, 2H), 4,58 (дд,  $J=5,56$ , 2,27 Гц, 1H), 7,12-7,24 (м, 3H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 7,97 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=418,3$ .

Наступні приклади здійснювали способом, аналогічним способу Прикладів 120 і 121, з використанням відповідного заміщеного піперидину.

Приклад 119

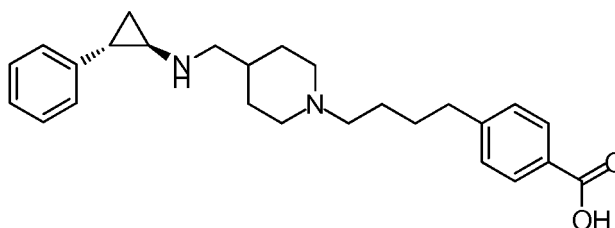
4-{3-[4-{{{(транс)}}-2-фенілциклопропіл}аміно}метил]-1-піперидиніл}пропіл}бензойна кислота 2HCl



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 120, з використанням транс-фенілциклопропіламіну, одержували 4-{3-[4-{{{(транс)}}-2-фенілциклопропіл}аміно}метил]-1-піперидиніл}пропіл}бензойну кислоту 2HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  м.д. 1,33-1,48 (м, 1H), 1,59 (ддд,  $J=10,67$ , 6,63, 4,42 Гц, 3H), 2,04-2,27 (м, 5H), 2,58 (ддд,  $J=10,29$ , 6,63, 3,54 Гц, 1H), 2,82 (т,  $J=7,58$  Гц, 3H), 2,95-3,10 (м, 4H), 3,11-3,26 (м, 5H), 3,65 (шир.с, 2H), 7,18-7,28 (м, 3H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 8,00 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=393,3$ .

Приклад 120

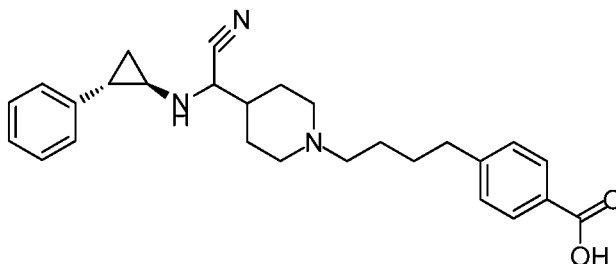
4-(4-(4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойна кислота, 2 гідрохлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 120, з використанням 1R,2S-фенілциклопропіламіну і етил 4-(4-оксобутил)бензоату, одержували 4-(4-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойну кислоту, 2 гідрохлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д. 1,19-1,33 (м, 1H), 1,48-1,78 (м, 7H), 2,00 (д,  $J=13,14$  Гц, 3H), 2,60 (ддд,  $J=9,98$ , 6,44, 3,54 Гц, 1H), 2,68 (т,  $J=7,33$  Гц, 2H), 2,83 (шир.с, 2H), 2,97 (д,  $J=7,07$  Гц, 5H), 3,35 (шир.с, 2H), 3,46 (д,  $J=11,62$  Гц, 2H), 7,14-7,25 (м, 3H), 7,26-7,42 (м, 4H), 7,87 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 9,64 (шир.с, 2H), 10,29 (шир.с, 1H), 12,82 (шир.с, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=407,3$ .

Приклад 121

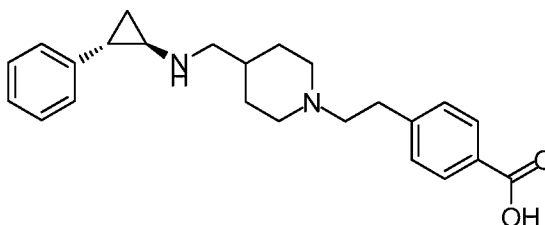
4-(4-(4-(Ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойна кислота, 2 гідрохлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 120, з використанням 1R,2S-фенілциклопропіламіну і етил 4-(4-оксобутил)бензоату одержували 4-(4-(4-(4-ціано(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)бутил)бензойну кислоту, 2 гідрохлорид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,02-1,28 (м, 2H), 1,47-1,84 (м, 8H), 1,98 (шир.с, 4H), 2,69 (т,  $J=7,07$  Гц, 3H), 2,88 (шир.с, 3H), 3,03 (шир.с, 3H), 3,50 (шир.с, 2H), 6,95-7,50 (м, 7H), 7,88 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 8,49 (шир.с, 1H), 9,81 (д,  $J=9,09$  Гц, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=432,3$ .

Приклад 122

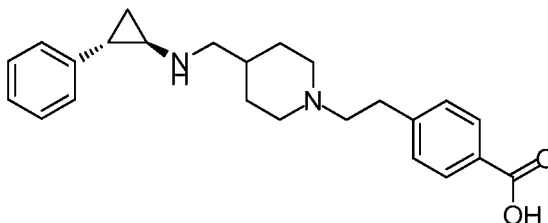
4-(2-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 130, з використанням транс-фенілциклопропіламіну і метил 4-(4-оксоетил)бензоату одержували 4-(2-(4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл) етил)бензойну кислоту.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,20-1,35 (м, 1H), 1,51-1,72 (м, 3H), 2,06 (д,  $J=11,87$  Гц, 3H), 2,61 (ддд,  $J=9,85$ , 6,19, 3,66 Гц, 1H), 2,94 (д,  $J=1$  1,37 Гц, 4H), 3,09-3,42 (м, 6H), 3,60 (д,  $J=11,87$  Гц, 2H), 7,13-7,27 (м, 3H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,41 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,92 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 9,62 (шир.с, 2H), 10,69 (шир.с, 1H), 12,94 (шир.с, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=379,3$ .

Приклад 123

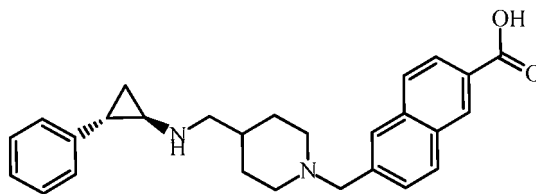
4-(2-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)етил)бензойна кислота



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 30, з використанням 1R,2S-фенілциклопропіламіну і метил 4-(4-оксоетил)бензоату одержували 4-(2-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл) етил)бензойну кислоту.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,15-1,37 (м, 1H), 1,48-1,68 (м, 3H), 1,97-2,14 (м, 3H), 2,61 (ддд,  $J=9,92$ , 6,25, 3,54 Гц, 1H), 2,95 (шир.с, 5H), 3,1 1-3,20 (м, 2H), 3,26 (шир.с, 5H), 3,59 (д,  $J=1$  1,37 Гц, 2H), 7,12-7,26 (м, 3H), 7,27-7,36 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,92 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 9,62 (шир.с, 2H), 10,69 (шир.с, 1H), 12,94 (шир.с, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=379,2$ .

Приклад 124

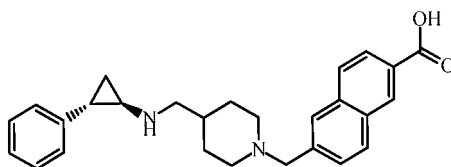
6-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойна кислота, 2 гідрохлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 30, з використанням транс-фенілциклопропіламіну і метил 6-форміл-2-нафтоату одержували 6-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойну кислоту, 2 гідрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,13-1,37 (м, 1H), 1,49-1,70 (м, 3H), 2,01 (шир.с, 3H), 2,55 (дд, 1H), 2,97 (шир.с, 4H), 3,17 (шир.с, 1H), 4,47 (д, J=4,80 Гц, 2H), 7,07-7,41 (м, 5H), 7,86 (дд, J=8,46, 1,39 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,01 Гц, 2H), 8,15-8,31 (м, 2H), 8,66 (с, 1H), 9,47 (шир.с, 2H), 10,71 (шир.с, 1H); [M+H]<sup>+</sup>=415,4.

Приклад 125

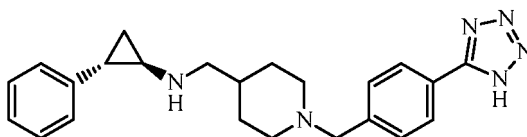
6-((4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойна кислота, 2 гідрохлорид



Дотримуючись процедури, аналогічної описаній в Прикладі 30, з використанням 1R,2S-фенілциклопропіламіну і метил 6-форміл-2-нафтоату одержували 6-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)-2-нафтойну кислоту, 2 гідрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,24 (кв., 1H), 1,45-1,75 (м, 3H), 1,81-2,16 (м, 3H), 2,55-2,75 (м, 1H), 2,97 (шир.с, 5H), 3,38 (шир.с, 5H), 4,46 (шир.с, 2H), 7,07-7,25 (м, 3H), 7,26-7,48 (м, 2H), 7,89 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,05 (с, 2H), 8,15-8,32 (м, 2H), 8,67 (с, 1H), 9,58 (шир.с, 2H), 10,93 (шир.с, 1H), 13,21 (шир.с, 1H); [M+H]<sup>+</sup>=415,3.

Приклад 126

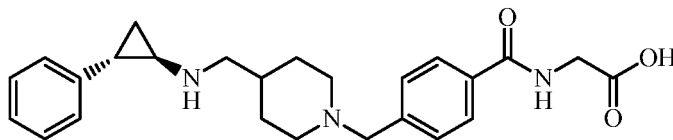
(транс)-N-((1-(4-(1H-Тетразол-5-іл)бензил)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін, 2 гідрохлорид



Розчин 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (150 мг, 0,460 ммоль), 4-(1H-тетразол-5-іл)бензальдегіду (61,6 мг, 0,354 ммоль), оцтової кислоти (10 мкл, 0,175 ммоль) в метанолі (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ціаноборогідрид натрію (33,3 мг, 0,530 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали 15 мг 4-(1H-тетразол-5-іл)бензальдегіду з подальшим додаванням через 10 хвилин 10 мг ціаноборогідриду натрію. Залишали для перемішування протягом 2 годин. Концентрували на роторному випарнику до близько 5 мл рідини, що залишилася. Додавали 1 мл 1н розчину NaOH і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин. Концентрували на роторному випарнику і залишок очищали за допомогою ВЕРХ (обернено-фазова). Використовували 7 хв градієнт (0 % АсСN/Н<sub>2</sub>О, 0,1 % мурашиної кислоти до 40 % АСN/Н<sub>2</sub>О, 0,1 % мурашиної кислоти) з Уф-детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl і концентрували. Одержували 59 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,41 (кв., J=6,82 Гц, 1H), 1,53-1,81 (м, 3H), 2,14 (д, J=14,65 Гц, 3H), 2,59 (ддд, J=10,23, 6,57, 3,66 Гц, 1H), 3,04 (ддд, J=7,71, 4,04, 3,92 Гц, 1H), 3,10-3,26 (м, 4H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,61 (д, J=12,38 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 7,14-7,29 (м, 3H), 7,29-7,40 (м, 2H), 7,83 (д, J=8,34 Гц, 2H), 8,19 (д, J=8,34 Гц, 2H), 14,16 (відсутність, 1H); [M+H]<sup>+</sup>=389,3.

Приклад 127

2-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамідо)оцтова кислота, 2 гідрохлорид



#### Стадія 1

##### Метил 2-(4-формілбензамідо)ацетат

До розчину 4-формілбензойної кислоти (1 г, 6,66 ммоль), метил 2-аміноацетат гідрохлориду (1,045 г, 8,33 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (1,813 г, 13,32 ммоль) і EDC (2,55 г, 13,32 ммоль) в диметилсульфоксиді (DMSO) (30 мл) додавали N-метилморфолін (2,93 мл, 26,6 ммоль). Залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали воду і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднували DCM екстракти і промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування DCM. Залишок очищали з використанням системи Biotage (градієнт від 0 % до 75 %; EtOAc:гексан; колонка з 25г-HP-силікагелю). Одержували 570 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 3,83 (с, 3H), 4,28 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,98 (с, 4H), 10,10 (с, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=222,1$ .

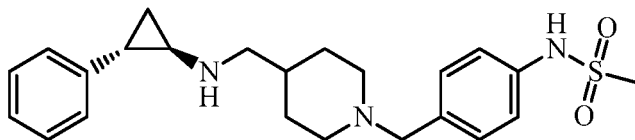
#### Стадія 2

2-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамідо)оцтова кислота, 2 гідрохлорид

Розчин 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (190 мг, 0,582 ммоль), метил 2-(4-формілбензамідо)ацетату (129 мг, 0,582 ммоль) і 1,2-дихлоретану (DCE) (60 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Додавали триацетоксиборогідрид натрію (247 мг, 1,164 ммоль). Залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали 1 г триацетоксиборогідриду натрію і залишали для перемішування протягом 2 годин. Промивали водою, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування розчинника. Залишок розчиняли в 3 мл MeOH і додавали 1н розчин гідроксид натрію (1 мл, 1,000 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза). Використовували 7 хв градієнт (0 % AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % мурашиної кислоти до 11 % AcCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1 % мурашиної кислоти) з Уф-детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl і концентрували. Одержували 65 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,40 (кв., J=6,82 Гц, 1H), 1,57 (ддд, J=10,67, 6,63, 4,42 Гц, 3H), 2,10 (д, J=14,15 Гц, 3H), 2,56 (ддд, J=10,17, 6,63, 3,66 Гц, 1H), 3,01 (ддд, J=7,71, 4,04, 3,92 Гц, 1H), 3,05-3,25 (м, 4H), 3,43-3,63 (м, 2H), 4,07-4,19 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 7,13-7,27 (м, 3H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,98 (д, 2H);  $[\text{M}+\text{H}]^+=422,3$ .

#### Приклад 128

N-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)метансульфонамід, 2 гідрохлорид



#### Стадія 1

##### 2,2,2-трифтор-N-((1-(4-(метилсульфонамід)бензил)піперидин-4-іл)метил)-N-((транс)-2-Фенілциклопропіл)ацетамід, гідрохлорид

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-Фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (185 мг, 0,567 ммоль), N-(4-формілфеніл)метансульфонамід (124 мг, 0,624 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (40 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (180 мг, 0,850 ммоль). Залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали 100 мг триацетоксиборогідриду натрію і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Концентрували на роторному випарнику. Додавали воду і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднували DCM екстракти і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували на роторному випарнику для випаровування



DCM. Залишок очищали з використанням системи Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан, потім 0 % до 20 % MeOH:DCM колонка з 25г-HP-сілікагелю). Одержували 210 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,47 (шир.с, Н), 1,90 (шир.с, 4Н), 2,08-2,27 (м, 3Н), 2,39 (шир.с, 1Н), 2,65 (с, 1Н), 3,04 (шир.с, 4Н), 3,23-3,76 (м, 3Н), 4,14 (шир.с, 2Н), 6,99-7,15 (м, 2Н), 7,2-7,3 (м, 3Н), 7,46 (шир.с, 23Н), 7,63 (шир.с, 2Н), 9,05 (шир.с, 1Н), 11,69 (шир.с, 1Н).

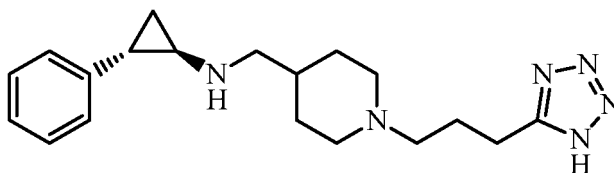
#### Стадія 2

N-(4-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)метансульфонамід, 2 гідрохлорид

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1-(4-(метилсульфонамідо)бензил)піперидин-4-іл)метил)-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (170 мг, 0,334 ммоль) в метанолі (3 мл) додавали 1М гідроксид натрію (1 мл, 1,000 ммоль) і залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза) на системі з відкритим доступом Gilson, з використанням програми Trilution, на колонці Gemini NX 5мкм C1 8 110A, AXIA. 100×30,00 мм 5 мікрон. Використовували 7 хв градієнт (0 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти до 40 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти) з Уф-детекцією при 214 нм. До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl і упарювали. Одержували 101 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>)  $\delta$  м.д. 1,39 (кв., J=6,82 Гц, 1Н), 1,51-1,75 (м, 3Н), 1,93-2,26 (м, 4Н), 2,59 (ddd, J=10,36, 6,69, 3,66 Гц, 1Н), 2,95-3,12 (м, 7Н), 3,18 (д, J=6,82 Гц, 2Н), 3,54 (д, J=11,62 Гц, 2Н), 4,30 (с, 2Н), 7,14-7,27 (м, 4Н), 7,27-7,39 (м, 5Н), 7,49-7,57 (м, 2Н); [M+H]<sup>+</sup>=414,3.

#### Приклад 129

(транс)-N-((1-(3-(1Н-Тетразол-5-іл)пропіл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін, 2 гідрохлорид



#### Стадія 1

N-((1-(3-ціанопропіл)піперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-(2-фенілциклопропіл)ацетамід  
До розчину N,N-діізопропілетиламіну (0,353 мл, 2,022 ммоль), 2,2,2-трифтор-N-(2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (220 мг, 0,674 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) додавали 4-бромбутаннітрил (100 мг, 0,674 ммоль) і нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Концентрували на роторному випарнику і залишок очищали з використанням системи Biotage (0 % до 100 % EtOAc:гексан; потім 0 % до 20 % MeOH:DCM для додаткового очищення продукту: колонка з сілікагелем 10г-HP). Одержували 260 мг (масло).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1,39-1,53 (м, 5Н), 1,70 (д, J=11,37 Гц, 2Н), 1,83-1,99 (м, 4Н), 2,17 (шир.с, 1Н), 2,31-2,38 (м, 1Н), 2,39-2,48 (м, 2Н), 2,59 (шир.с, 1Н), 2,94-3,08 (м, 3Н), 3,35-3,45 (м, 1Н), 3,46-3,55 (м, 1Н), 7,05 (д, J=7,33 Гц, 2Н), 7,19-7,26 (м, 5Н), 7,28-7,36 (м, 7Н).

#### Стадія 2

N-((1-(3-(1Н-тетразол-5-іл)пропіл)піперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-(2-фенілциклопропіл)ацетамід

Суміш N-((1-(3-ціанопропіл)піперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-(2-фенілциклопропіл)ацетаміду (260 мг, 0,661 ммоль), азиду натрію (129 мг, 1,982 ммоль), хлориду амонію (159 мг, 2,97 ммоль) в N,N-диметилформаміді (DMF) (20 мл) нагрівали до 110° протягом 16 годин. Додавали азид натрію (129 мг, 1,982 ммоль) і хлорид амонію (159 мг, 2,97 ммоль) і нагрівали до 110° протягом 16 годин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза). Використовували 7 хв градієнт (10 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти до 50 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти). Одержували 36 мг N20984-94-2(масло) [M+H]<sup>+</sup>=437,3

#### Стадія 3

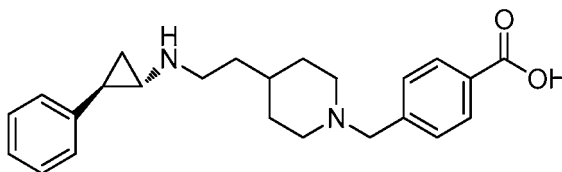
(транс)-N-((1-(3-(1Н-Тетразол-5-іл)пропіл)піперидин-4-іл)метил)-2-фенілциклопропанамін, 2 гідрохлорид

Розчин N-((1-(3-(1Н-тетразол-5-іл)пропіл)піперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (36 мг, 0,082 ммоль), 1н гідроксид натрію (1 мл, 1,000 ммоль) в метанолі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Здійснювали концентрування і ВЕРХ очищення (обернена фаза). Використовували 7 хв градієнт (0 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти до 20 % AcCN/H<sub>2</sub>O, 0,1 % мурашиної кислоти). До фракцій, що містять продукт, додавали 1 мл 1н розчину HCl та концентрували. Одержували 25 мг.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,41 (кв.,  $J=6,82$  Гц, 1H), 1,58-1,83 (м, 3H), 2,08-2,25 (м, 3H), 2,27-2,40 (м, 2H), 2,62 (ддд,  $J=10,11, 6,57, 3,54$  Гц, 1H), 3,00-3,16 (м, 5H), 3,22 (д,  $J=6,57$  Гц, 2H), 3,70 (д,  $J=11,87$  Гц, 2H), 7,18-7,28 (м, 3H), 7,29-7,38 (м, 2H).

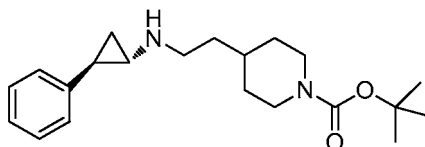
Приклад 130

5 4-((4-(2-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Стадія 1

трет-Бутил 4-(2-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-карбоксилат



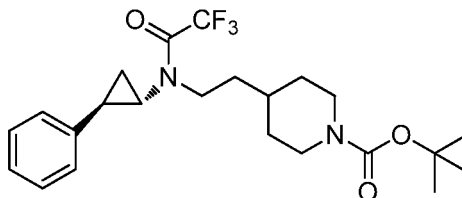
10 До розчину трет-бутил 4-(2-оксоетил)піперидин-1-карбоксилату (1 г, 4,40 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали (транс)-2-фенілциклопропанамін (0,762 г, 5,72 ммоль) і оцтову кислоту (0,252 мл, 4,40 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали

15 ціаноборогідрид натрію (0,415 г, 6,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (10 мл) і суміш концентрували для видалення метанолу. Одержаний водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×). DCM екстракт промивали 10 % водним розчином HOAc, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням

20 720 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=345,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  м.д. 0,94-1,75 (м, 18H), 1,86-1,95 (м, 1H), 2,35 (дт,  $J=7,01, 3,69$  Гц, 1H), 2,60-2,86 (м, 4H), 4,08 (шир.с, 2H), 6,91-7,38 (м, 5H).

Стадія 2

трет-Бутил 4-(2-(2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-карбоксилат

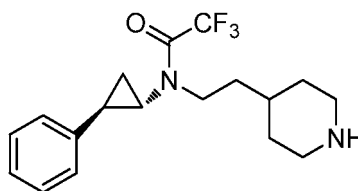


25 До розчину трет-бутил 4-(2-((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-карбоксилату (711 мг, 2,064 ммоль) у хлороформі (10 мл) додавали триетиламін (0,863 мл, 6,19 ммоль) і трифтороцтовий ангідрид (0,379 мл, 2,68 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (20 мл) і промивали 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували із одержанням

30 890 мг продукту у вигляді масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=441,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  м.д. 1,03-1,22 (м, 2H), 1,28-1,39 (м, 3H), 1,39-1,80 (м, 13H), 2,21-2,42 (м, 1H), 2,69 (шир.с, 2H), 3,01-3,23 (м, 2H), 3,33-3,66 (м, 2H), 4,09 (шир.с, 2H), 7,00-7,12 (м, 1H), 7,16-7,40 (м, 4H).

Стадія 3

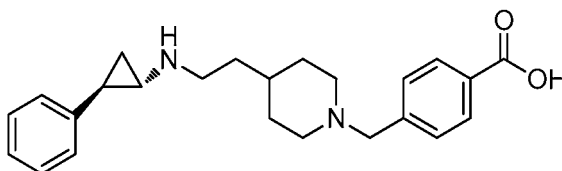
35 2,2,2-Трифтор- $n$ -((транс)-2-фенілциклопропіл)- $N$ -(2-(піперидин-4-іл)етил)ацетамід



До розчину трет-бутил 4-(2-(2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)етил)піперидин-1-карбоксилату (650 мг, 1,476 ммоль) в дихлорметані (DCM) (4 мл) додавали TFA (1 мл, 12,98 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в DCM (20 мл). Одержаний розчин промивали 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу збирали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Залишок сушили в умовах вакууму із одержанням 470 мг продукту у вигляді масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=341,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,33-1,79 (м, 7H), 1,93-2,10 (м, 2H), 2,27-2,59 (м, 1H), 2,84-3,06 (м, 2H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,66 (т,  $\text{J}=7,20$  Гц, 2H), 7,09-7,41 (м, 5H).

Стадія 4

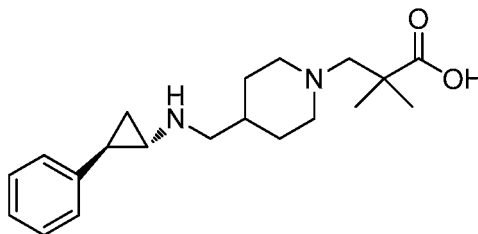
4-((4-(2-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)етил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(2-(піперидин-4-іл)етил)ацетаміду (126 мг, 0,370 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали 4-формілбензойну кислоту (66,7 мг, 0,444 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (157 мг, 0,740 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і додавали 1н водний розчин  $\text{NaOH}$  (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок обробляли за допомогою  $\text{MeOH}$  (3 мл) і фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою ВЕРХ в кислотних умовах. Одержану TFA сіль продукту обробляли 1н розчином  $\text{HCl}$  і концентрували. Залишок додатково сушили в умовах вакууму із одержанням 87 мг продукту у вигляді білої твердої речовини ( $\text{HCl}$  сіль).  $(\text{M}+\text{H})^+=379,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,25 (кв., 1H), 1,46-1,67 (м, 5H), 1,82 (шир.с, 2H), 2,87 (шир.с, 3H), 3,05 (шир.с, 2H), 3,30 (шир.с, 2H), 4,34 (д,  $\text{J}=3,79$  Гц, 2H), 7,10-7,40 (м, 5H), 7,74 (д,  $\text{J}=8,08$  Гц, 2H), 8,00 (д,  $\text{J}=7,83$  Гц, 2H), 9,53 (шир.с, 2H).

Приклад 131

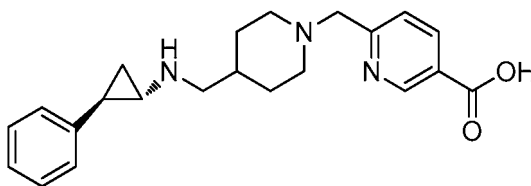
2,2-Диметил-3-(4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанова кислота



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (130 мг, 0,398 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 2,2-диметил-3-оксопропаноат в йодбензолі (160 мг, 0,478 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (118 мг, 0,558 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість метил 2,2-диметил-3-оксопропаноату в йодбензолі (320 мг) і триацетоксиборогідриду натрію (236 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2,000 мл) і додавали гідроксид натрію (3M, 0,664 мл, 1,992 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин та концентрували. Залишок обробляли метанолом та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ в кислотних умовах. Одержану сіль TFA обробляли за допомогою  $\text{ACN}$  (1 мл) і 1н водного розчину  $\text{HCl}$  і концентрували із одержанням 64 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини ( $\text{HCl}$  сіль). MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=311,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,19-1,34 (м, 7H), 1,59-1,83 (м, 3H), 1,98 (шир.с, 3H), 2,58-2,74 (м, 1H), 2,85-3,24 (м, 7H), 3,42 (шир.с, 2H), 7,08-7,43 (м, 5H).

Приклад 132

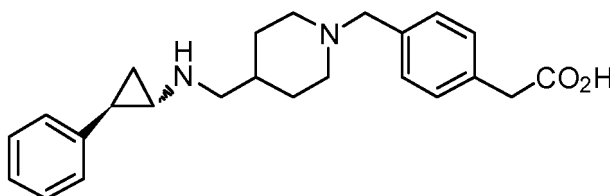
6-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)нікотинава кислота



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (130 мг, 0,398 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 6-формілнікотинат (86 мг, 0,518 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (127 мг, 0,598 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували із одержанням неочищеного продукту. Продукт розчиняли в метанолі (2,000 мл) і додавали гідроксид натрію (3М, 0,664 мл, 1,992 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та концентрували. Залишок обробляли метанолом та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ у кислотних умовах із одержанням 110 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (HCl сіль). MS: (M+H)<sup>+</sup>=366,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,24 (м, 1H), 1,54-1,73 (м, 3H), 1,98-2,12 (м, 3H), 2,59-2,72 (м, 1H), 2,94 (м, 4H), 3,45 (шир.с, 2H), 4,54 (шир.с, 2H), 7,16-7,25 (м, 3H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,38 (дд, J=8,08, 2,27 Гц, 1H), 9,12 (д, J=1,52 Гц, 1H), 9,78 (шир.с, 2H), 10,72 (шир.с, 1H).

Приклад 133

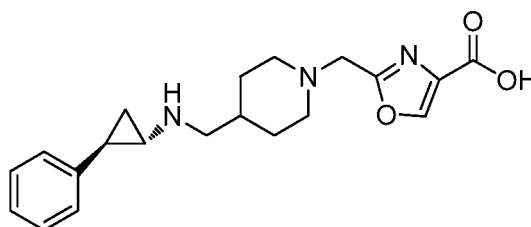
2-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)феніл)оцтова кислота



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (120 мг, 0,368 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали 2-(4-формілфеніл)оцтову кислоту (78 мг, 0,478 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (117 мг, 0,552 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили, залишок розчиняли в метанолі (2,0 мл) і додавали гідроксид натрію (2 мл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та концентрували. Залишок обробляли метанолом та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ у кислотних умовах із одержанням TFA солі продукту. TFA сіль потім розчиняли в ACN (2 мл) і обробляли 1н розчином HCl (водн.) та концентрували. Залишок додатково сушили в умовах вакууму із одержанням 61 мг продукту (HCl сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=379,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,17-1,33 (м, 1H), 1,50-1,71 (м, 3H), 1,92-2,10 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,81-3,16 (м, 4H), 3,62 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 7,15-7,26 (м, 3H), 7,27-7,39 (м, 4H), 7,54 (д, J=8,08 Гц, 2H), 9,59 (шир.с, 2H), 10,68 (шир.с, 1H).

Приклад 134

2-((4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)оксазол-4-карбонова кислота

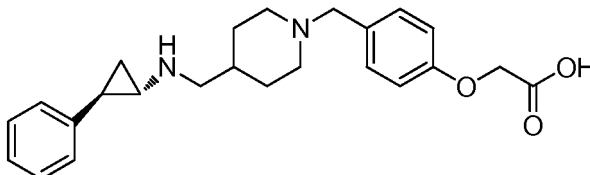


До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали етил 2-формілоксазол-4-карбоксилат (67,4 мг, 0,398 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (97 мг, 0,460 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (2 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок

розчиняли в метанолі (2,0 мл) і додавали гідроксид натрію (1 мл, 1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та концентрували. Залишок обробляли метанолом та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ у кислотних умовах із одержанням TFA солі продукту. TFA сіль обробляли за допомогою ACN (1 мл) і 1н розчину HCl (0,5 мл) та концентрували. Залишок сушили в умовах вакууму із одержанням 75 мг продукту (HCl сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=356,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,42 (кв., 1H), 1,54-1,85 (м, 3H), 2,10-2,30 (м, 3H), 2,60 (ддд, J=10,36, 6,69, 3,66 Гц, 1H), 3,04 (дт, J=7,58, 4,04 Гц, 1H), 3,72-3,86 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 7,11-7,44 (м, 5H), 8,60-8,78 (м, 1H).

Приклад 135

2-(4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)фенокси)оцтова кислота



Стадія 1

Метил 2-(4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)фенокси)ацетат

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 2-(4-формілфенокси)ацетат (71,4 мг, 0,368 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (97 мг, 0,460 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (3 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 86 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS: (M+H)<sup>+</sup>=505,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,27-1,52 (м, 3H), 1,54-1,75 (м, 3H), 1,76-1,91 (м, 1H), 1,94-2,13 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,92 (шир.с, 2H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,39-3,61 (м, 4H), 3,77-3,86 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,08-7,37 (м, 7H).

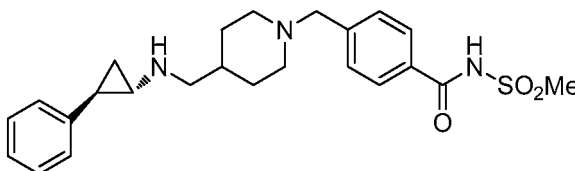
Стадія 2

2-(4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)фенокси)оцтова кислота

До розчину метил 2-(4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)фенокси)ацетату (84 мг, 0,166 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (1M, 1 мл, 1,000 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш потім очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ у кислотних умовах із одержанням TFA солі продукту. TFA сіль потім розчиняли в ACN (2 мл) і обробляли 1н розчином HCl (водн.) та концентрували. Залишок додатково сушили в умовах вакууму із одержанням 56 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=395,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,37-1,50 (м, 1H), 1,59 (м, 3H), 2,02-2,19 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,51-3,60 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 7,04-7,09 (м, 2H), 7,18-7,29 (м, 3H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H).

Приклад 136

N-(Метилсульфоніл)-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамід



Стадія 1

4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((1S, 2R)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1S, 2R)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (243 мг, 0,745 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (4 мл) додавали 4-формілбензойну кислоту (134 мг, 0,894 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (252 мг, 1,191 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (3 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 86 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS: (M+H)<sup>+</sup>=505,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,27-1,52 (м, 3H), 1,54-1,75 (м, 3H), 1,76-1,91 (м, 1H), 1,94-2,13 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,92 (шир.с, 2H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,39-3,61 (м, 4H), 3,77-3,86 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,08-7,37 (м, 7H).

ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (4 мл) і екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 5 %  $\text{MeOH/EtOAc}$ ) із одержанням 180 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=461,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,12-1,32 (м, 2H), 1,35-1,47 (м, 1H), 1,53-1,82 (м, 3H), 1,88-2,05 (м, 2H), 2,81 (шир.с, 2H), 3,09-3,22 (м, 2H), 3,26-3,41 (м, 2H), 3,27-3,43 (м, 2H), 7,09-7,35 (м, 5H), 7,39-7,50 (м, 2H), 7,86-7,94 (м, 2H).

#### Стадія 2

N-(метилсульфоніл)-4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамід

До розчину 4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойної кислоти (150 мг, 0,326 ммоль) в N,N-диметилформаміді (DMF) (2 мл) додавали метансульфонамід (37,2 мг, 0,391 ммоль), EDC (74,9 мг, 0,391 ммоль) і DMAP (39,8 мг, 0,326 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 %  $\text{EtOAc/гексан}$ ) із одержанням 82 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=538,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,38-1,74 (м, 4H), 1,91-2,22 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 2H), 3,21 (д,  $J=6,82$  Гц, 1H), 3,37-3,66 (м, 7H), 4,39 (с, 2H), 7,04-7,38 (м, 5H), 7,67 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 8,03 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H).

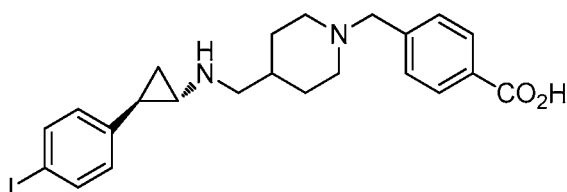
#### Стадія 3

N-(Метилсульфоніл)-4-((4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензамід

До розчину N-(метилсульфоніл)-4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензаміду (80 мг, 0,149 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6М, 0,5 мл, 0,500 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ у кислотних умовах і фракції, що містять продукт, обробляли 1н розчином  $\text{HCl}$  та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 36 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=442,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,19-1,36 (м, 1H), 1,48-1,72 (м, 3H), 1,91-2,09 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 3H), 2,85-3,26 (м, 5H), 4,30-4,53 (м, 2H), 7,12-7,39 (м, 5H), 7,76 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,71-7,82 (м, 2H), 7,98-8,09 (м, 2H).

#### Приклад 137

4-((4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



#### Стадія 1

Метил 4-((4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат

До розчину транс-2-(4-йодфеніл)циклопропанаміну (420 мг, 1,621 ммоль) у метанолі (7 мл) додавали метил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил)бензоат (466 мг, 1,783 ммоль), ціаноборогідрид натрію (204 мг, 3,24 ммоль) і оцтову кислоту (0,028 мл, 0,486 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш потім гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) та концентрували. Залишок обробляли водою (4 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 10 %  $\text{MeOH/EtOAc}$ ) із одержанням 241 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=505,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,97-1,16 (м, 2H), 1,19-1,38 (м, 2H), 1,46-1,63 (м, 1H), 1,71-1,92 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 2H), 2,29 (ддд,  $J=7,45, 4,42, 3,28$  Гц, 1H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 2H), 3,56-3,66 (м, 2H), 3,89-3,98 (м, 3H), 6,80-6,92 (м, 2H), 7,43-7,62 (м, 4H), 7,94-8,05 (м, 2H).

#### Стадія 2

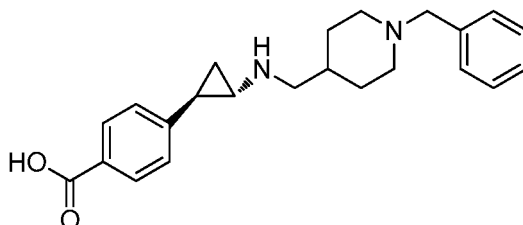
4-((4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота

До розчину метил 4-((4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (50 мг, 0,099 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6М, 0,5 мл,

0,500 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 25 мг продукту (HCl сіль) у вигляді жовтої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=491,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,19-1,33 (м, 1H), 1,51-1,70 (м, 3H), 1,88-2,09 (м, 3H), 2,96 (шир.с, 4H), 3,12 (шир.с, 1H), 4,34 (шир.с, 2H), 6,98-7,10 (м, 2H), 7,62-7,81 (м, 4H), 8,01 (д, J=8,34 Гц, 2H).

Приклад 138

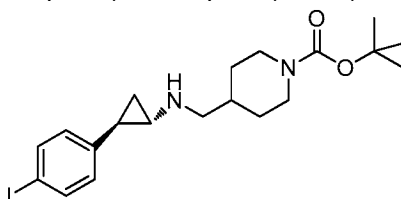
4-((транс)-2-(((1-Бензилпіперидин-4-іл)метил)аміно)циклопропіл)бензойна кислота



10

Стадія 1

трет-Бутил 4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат



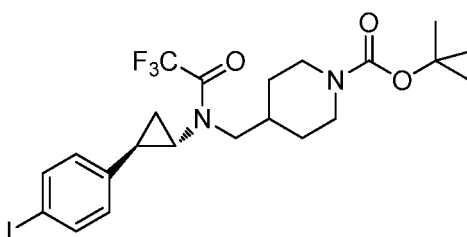
До розчину транс-2-(4-йодфеніл)циклопропанаміну (1,0 г, 3,86 ммоль) у метанолі (15 мл) додавали трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилат (0,741 г, 3,47 ммоль), оцтову кислоту (0,066 мл, 1,158 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ціаноборогідрид натрію (0,364 г, 5,79 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували й залишок обробляли водою (2 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 730 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS: (M+H)<sup>+</sup>=457,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,99-1,18 (м, 3H), 1,45-1,51 (м, 9H), 1,69-1,81 (м, 3H), 1,87-1,94 (м, 1H), 2,29-2,37 (м, 1H), 2,62-2,90 (м, 3H), 4,00-4,20 (м, 2H), 6,86-6,88 (м, 2H), 7,57-7,59 (м, 2H).

Стадія 2

трет-Бутил

4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-

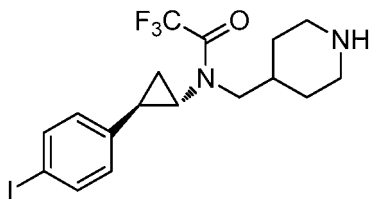
йодфеніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил 4-(((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (730 мг, 1,600 ммоль) у хлороформі (7 мл) додавали триетиламін (0,669 мл, 4,80 ммоль) і трифтороцтовий ангідрид (0,294 мл, 2,079 ммоль) при 0 °C та суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали 10 % водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і органічну фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 50 % EtOAc/гексан) із одержанням 840 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,05-1,23 (м, 3H), 1,41-1,52 (м, 9H), 1,58-1,75 (м, 3H), 1,91-2,03 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 3,12-3,23 (м, 1H), 3,37-3,48 (м, 1H), 3,53-3,64 (м, 1H), 4,01-4,16 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,59-7,69 (м, 2H).

Стадія 3

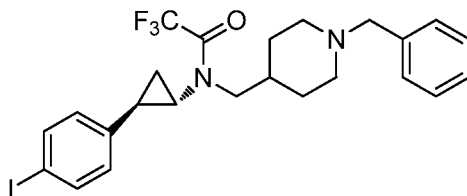
2,2,2-Трифтор-н-((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід



До розчину трет-бутил 4-((2,2,2-трифтор-N-((транс-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилату (820 мг, 1,485 ммоль) у дихлорметані (DCM) (2 мл) додавали TFA (500 мкл, 6,49 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували із одержанням 586 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=453,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,35-1,53 (м, 4H), 1,65 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,39-2,52 (м, 1H), 2,91 (м, 3H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,56-3,69 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 7,59-7,70 (м, 2H).

Стадія 4

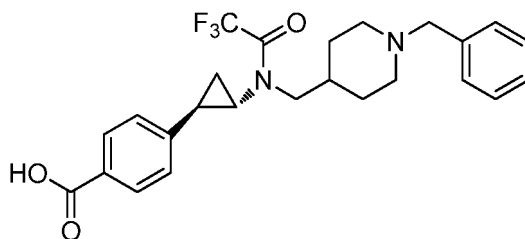
N-((1-Бензилпіперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)ацетамід



До розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (250 мг, 0,553 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (4 мл) додавали бензальдегід (0,067 мл, 0,663 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (176 мг, 0,829 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (4 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 194 мг продукту у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=543,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,29-1,52 (м, 3H), 1,57-1,93 (м, 4H), 2,04-2,25 (м, 2H), 2,37-2,51 (м, 1H), 2,91-3,22 (м, 3H), 3,40-3,66 (м, 4H), 6,89-7,07 (м, 2H), 7,27-7,40 (м, 5H), 7,64 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H).

Стадія 5

4-(транс-2-(N-((1-Бензилпіперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифторацетамідо)циклопропіл)бензойна кислота

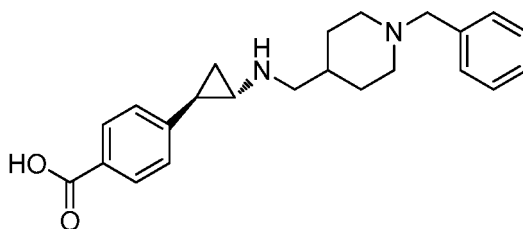


У 10-мл мікрохвильову пробірку додавали форміат калію (88 мг, 1,051 ммоль), триетиламін (0,098 мл, 0,701 ммоль), оцтовий ангідрид (0,066 мл, 0,701 ммоль) і DMF (1 мл), одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали N-((1-бензилпіперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)ацетамід (190 мг, 0,350 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8,02 мг, 8,76 мкмоль) та хлорид літію (44,6 мг, 1,051 ммоль) в DMF (1 мл). Пробірку герметично закривали і суміш перемішували при 80 °C протягом 4 годин. Суміш концентрували й залишок брали для поглинання в метанол та фільтрували. Фільтрат очищали обернено-фазовою ВЕРХ із одержанням 20 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=461,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,40-1,62 (м, 3H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,87-2,01 (м, 2H), 2,07 (д,  $J=13,39$  Гц, 1H), 2,51-2,62 (м, 1H), 2,80-3,00 (м, 2H), 3,20-3,71 (м, 6H), 4,23 (с, 2H), 7,21 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H), 7,42-7,54 (м, 5H), 7,95 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H).

Стадія 6

4-((транс)-2-(((1-Бензилпіперидин-4-іл)метил)аміно)циклопропіл)бензойна кислота

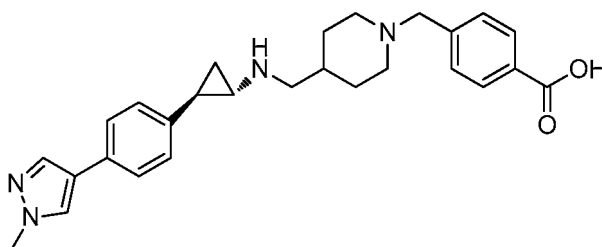




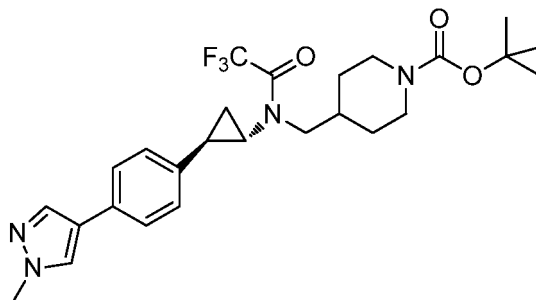
До розчину 4-((транс-2-(N-((1-бензилпіперидин-4-іл)метил)-2,2,2-трифторацетамідо)циклопропіл)бензойної кислоти (18 мг, 0,039 ммоль) у метанолі (1 мл) додавали гідроксид натрію (1М, 0,5 мл, 0,500 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок очищали обернено-фазовою ВЕРХ у кислотних умовах. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином НСІ та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 9 мг продукту (НСІ сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=365,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,50 (кв., 1H), 1,59-1,77 (м, 3H), 2,14 (шир.с, 3H), 2,63-2,74 (м, 1H), 3,03-3,26 (м, 5H), 3,55 (шир.с, 2H), 4,36 (с, 2H), 7,32 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,49-7,62 (м, 5H), 7,99 (д, J=8,34 Гц, 2H).

Приклад 139

4-(((4-(((транс)-2-(4-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



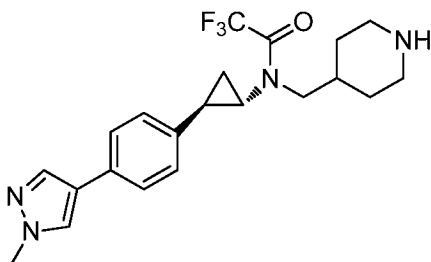
Стадія 1  
трет-Бутил 4-(((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат



У 10-мл мікрохвильову пробірку додавали трет-бутил 4-(((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-йодфеніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,543 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (136 мг, 0,652 ммоль), карбонат калію (263 мг, 1,901 ммоль), ацетонітрил (2 мл) і воду 20 (0,500 мл) і суміш дегазували шляхом барботування N<sub>2</sub> через суміш. Додавали тетракіс (31,4 мг, 0,027 ммоль) і пробірку герметично закривали. Суміш перемішували при 85 °С протягом 4 годин. Суміш охолоджували та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 120 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=507,5. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,08-1,20 (м, 2H), 1,43-1,54 (м, 10H), 1,57-1,78 (м, 3H), 1,95-2,10 (м, 2H), 2,40-2,86 (м, 3H), 3,16 (д, J=3,54 Гц, 1H), 3,38-3,63 (м, 2H), 3,90-3,98 (м, 3H), 4,00-4,19 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 2H), 7,77-7,84 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 1H).

Стадія 2

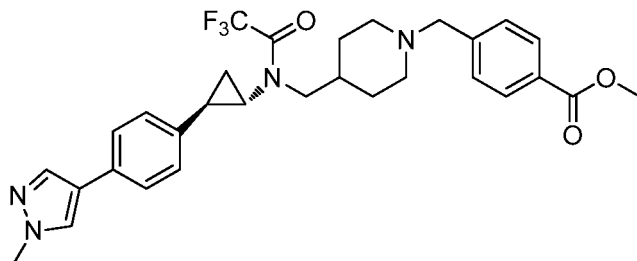
2,2,2-Трифтор-п-((транс)-2-(4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамід



До розчину трет-бутил 4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилату (110 мг, 0,217 ммоль) у дихлорметані (DCM) (2 мл) додавали TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували і залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували із одержанням 85 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=407,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,41-1,54 (м, 2H), 1,58-1,81 (м, 3H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,56-2,69 (м, 2H), 3,06-3,20 (м, 3H), 3,44-3,62 (м, 2H), 3,92-3,97 (м, 3H), 7,13 (д,  $\text{J}=8,34$  Гц, 2H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,77-7,82 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H).

Стадія 3

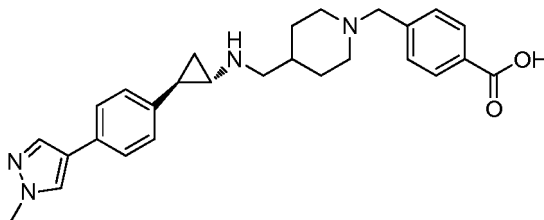
Метил 4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(транс-2-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (85 мг, 0,209 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 4-формілбензоат (41,2 мг, 0,251 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (75 мг, 0,356 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (3 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 68 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=555,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,28-1,53 (м, 4H), 1,56-1,76 (м, 3H), 1,80-1,96 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 3H), 2,44 (шир.с, 1H), 2,75-2,97 (м, 3H), 3,09-3,19 (м, 1H), 7,12 (д,  $\text{J}=8,08$  Гц, 2H), 7,41-7,55 (м, 5H), 7,91-8,03 (м, 3H).

Стадія 4

4-((4-(((транс)-2-(4-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота

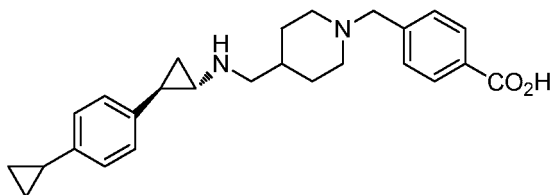


До розчину метил 4-((4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-(4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (67 мг, 0,121 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (1M, 0,5 мл, 0,500 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1N розчином  $\text{HCl}$  та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 25 мг продукту ( $\text{HCl}$  сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=445,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,19-1,37 (м, 1H), 1,51-1,72 (м, 3H), 1,88-2,13 (м, 3H), 2,55-2,65 (м, 1H), 2,85-3,05 (м, 4H), 3,12-3,25 (м, 1H), 3,34 (д,  $\text{J}=1,87$  Гц,

2H), 4,34 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,11-7,23 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,71-7,81 (м, 2H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,97-8,06 (м, 2H), 8,10-8,18 (м, 1H).

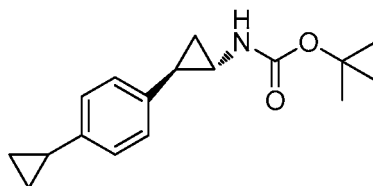
Приклад 140

5 4-((4-(((транс)-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



Стадія 1

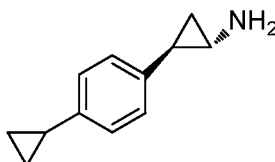
трет-Бутил((транс)-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропіл)карбамат



10 У 30-мл мікрохвильову пробірку додавали трет-бутил (транс-2-(4-бромфеніл)циклопропіл)карбамат (400 мг, 1,281 ммоль), циклопропілборонову кислоту (143 мг, 1,666 ммоль), фосфат калію (952 мг, 4,48 ммоль), трициклогексилфосфін (35,9 мг, 0,128 ммоль), толуол (4 мл) і воду (0,2 мл) і суміш дегазували шляхом барботування N<sub>2</sub>. Додавали ацетат паладію(II) (14,38 мг, 0,064 ммоль) та пробірку герметично закривали. Суміш нагрівали при  
15 100 °С при перемішуванні протягом 4 годин. Суміш охолоджували і гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 70 % EtOAc/гексан) із одержанням 267 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=274,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,61-0,73 (м, 2H), 0,90-1,01 (м, 2H), 1,08-1,24 (м, 2H), 1,42-1,52 (с, 9H),  
20 1,81-1,94 (м, 1H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,70 (шир.с, 1H), 6,91-7,12 (м, 4H).

Стадія 2

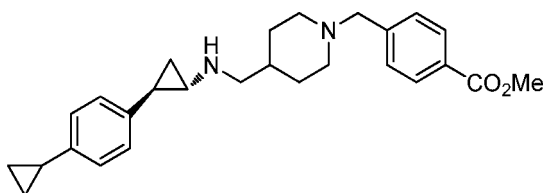
(транс)-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропанамін



25 До розчину трет-бутил (транс-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропіл) карбамату (260 мг, 0,951 ммоль) у дихлорметані (DCM) (3 мл) додавали TFA (500 мкл, 6,49 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували і залишок обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували із одержанням 148 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:(M+H)<sup>+</sup>=174,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,57-0,70 (м, 2H), 0,86-1,04 (м, 4H), 1,78-1,93 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 1H), 6,86-7,00 (м, 4H).  
30

Стадія 3

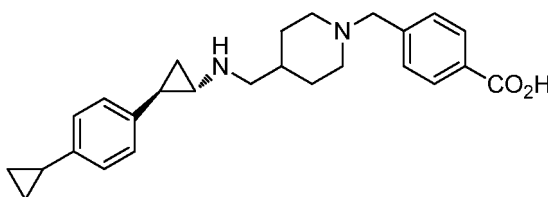
Метил 4-((4-(((транс)-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат



До розчину транс-2-(4-циклопропілфеніл)циклопропанаміну (90 мг, 0,519 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали метил 4-((4-формілпіперидин-1-іл)метил) бензоат (156 мг, 0,597 ммоль) й оцтову кислоту (8,92 мкл, 0,156 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ціаноборогідрид натрію (52,2 мг, 0,831 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали обернено-фазовою ВЕРХ із одержанням 120 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=419,4$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 0,56-0,71 (м, 2H), 0,89-1,07 (м, 2H), 1,32-1,43 (м, 1H), 1,51-1,77 (м, 3H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,97-2,25 (м, 3H), 2,53 (ддд,  $J=10,11, 6,44, 3,41$  Гц, 1H), 2,93-3,25 (м, 5H), 3,49-3,64 (м, 2H), 3,86-4,00 (м, 3H), 4,43 (с, 2H), 6,97-7,17 (м, 4H), 7,72 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 8,14 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H).

Стадія 4

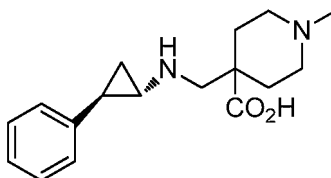
4-((4-(((транс)-2-(4-Циклопропілфеніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



До розчину метил 4-((4-(((транс)-2-(4-циклопропілфеніл) циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (118 мг, 0,282 ммоль) у метанолі (3 мл) додавали гідроксид натрію (1M, 2 мл, 2 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1N розчином  $\text{HCl}$  та концентрували. Залишок сушили у вакуумі з одержанням 46 мг продукту ( $\text{HCl}$  сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=405,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,54-0,72 (м, 2H), 0,84-1,01 (м, 2H), 1,15-1,29 (м, 1H), 1,51-1,71 (м, 3H), 1,82-2,12 (м, 4H), 2,96 (шир.с, 4H), 3,12 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 2H), 6,94-7,14 (м, 4H), 7,74 (д,  $J=8,08$  Гц, 2H), 8,01 (д,  $J=8,34$  Гц, 2H).

Приклад 141

1-Метил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота



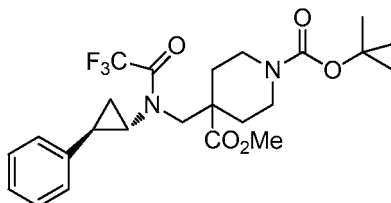
Стадія 1

1-трет-Бутил

4-метил

4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-

фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1,4-дикарбоксилат

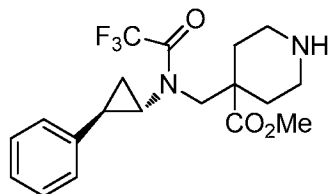


До розчину транс-2-фенілциклопропанаміну (120 мг, 0,901 ммоль) у метанолі (3 мл) додавали 1-трет-бутил 4-метил 4-формілпіперидин-1,4-дикарбоксилат (244 мг, 0,901 ммоль) і оцтову кислоту (0,015 мл, 0,270 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ціаноборогідрид натрію (85 мг, 1,351 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі та розчиняли в дихлорметані (DCM) (3,00 мл). До цього розчину додавали трифтороцетовий ангідрид (0,191 мл, 1,351 ммоль) і триетиламін (0,251 мл, 1,802 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт

сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 80 % EtOAc/гексан) із одержанням 310 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=485,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,30-1,65 (м, 13H), 2,07-2,28 (м, 2H), 2,42 (ддд,  $J=10,11, 6,57, 3,54$  Гц, 1H), 2,75 (шир.с, 2H), 3,17 (дт,  $J=7,45, 3,60$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,69-4,04 (м, 4H), 7,10 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 2H).

5 Стадія 2

Метил 4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилат

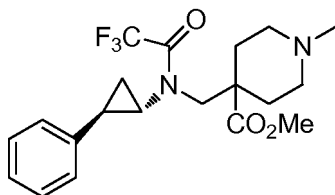


10 До розчину 1-трет-бутил 4-метил 4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1,4-дикарбоксилату (150 мг, 0,310 ммоль) у дихлорметані (DCM) (2 мл) додавали TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували та залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили

15 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували із одержанням 110 мг продукту у вигляді масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=385,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,37-1,67 (м, 4H), 2,11-2,32 (м, 2H), 2,42 (ддд,  $J=10,17, 6,51, 3,54$  Гц, 1H), 2,57 (м,  $J=12,60, 12,60, 5,87, 2,78$  Гц, 2H), 2,90-3,07 (м, 2H), 3,17 (дт,  $J=7,45, 3,60$  Гц, 1H), 3,52-3,58 (м, 3H), 3,70-3,84 (м, 2H), 7,10 (д,  $J=7,07$  Гц, 2H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H).

20 Стадія 3

Метил 1-метил-4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилат

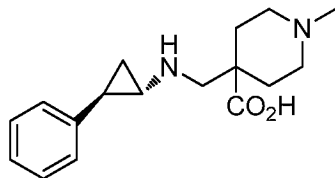


25 До розчину метил 4-((2,2,2-трифтор-N-((1S,2R)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилату (270 мг, 0,702 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (3 мл) і метанолі (1,500 мл) додавали формальдегід (0,129 мл, 1,405 ммоль) і оцтову кислоту (0,060 мл, 1,054 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали триацетоксисборогідрид натрію (223 мг, 1,054 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 265 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=399,2$ .

30

Стадія 4

1-Метил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота



35

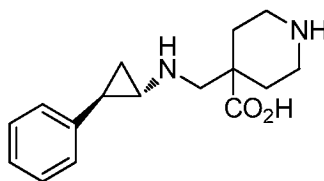
До розчину метил 1-метил-4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилату (160 мг, 0,402 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6M, 0,3 мл, 1,800 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1N розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 81 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=289,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,17-1,37 (м, 1H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,84-2,09

40

(м, 2H), 2,11-2,33 (м, 2H), 2,59-2,80 (м, 3H), 2,86-3,08 (м, 2H), 3,25 (д, J=7,58 Гц, 3H), 3,35-3,60 (м, 3H), 7,12-7,40 (м, 5H).

Приклад 142

4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота

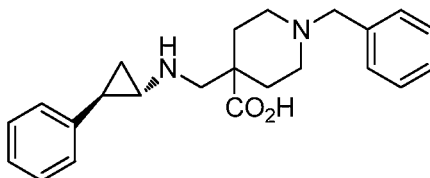


5

До розчину метил 4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилату (110 мг, 0,286 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6М, 0,5 мл, 3,00 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 51 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=275,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,23-1,33 (м, 1H), 1,60 (шир.с, 1H), 1,87 (шир.с, 2H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,54-2,64 (м, 1H), 3,04 (шир.с, 3H), 3,17-3,30 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 7,10-7,40 (м, 5H).

Приклад 143

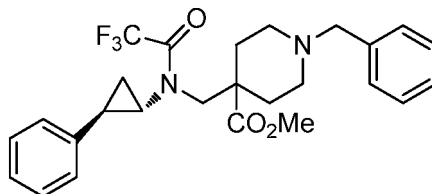
1-Бензил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота



Стадія 1

Метил

1-бензил-4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилат

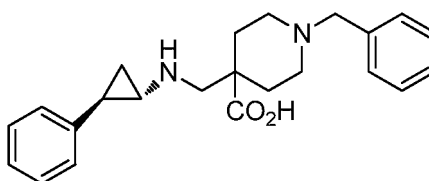


20

До розчину метил 4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилату (108 мг, 0,281 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали бензальдегід (35,8 мг, 0,337 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (95 мг, 0,450 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 78 мг продукту у вигляді безбарвного масла. MS: (M+H)<sup>+</sup>=475,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,42 (кв., 1H), 1,53-1,76 (м, 3H), 2,08-2,34 (м, 4H), 2,42 (ддд, J=10,11, 6,44, 3,66 Гц, 1H), 2,78-2,99 (м, 2H), 3,13-3,24 (м, 1H), 3,53-3,65 (м, 5H), 3,70-3,86 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,07 Гц, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,27-7,40 (м, 7H).

Стадія 2

1-Бензил-4-(((транс)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-4-карбонова кислота



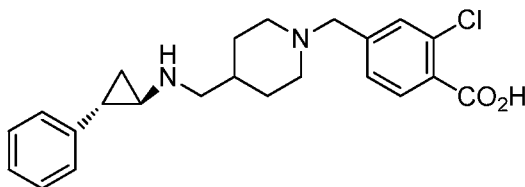
35

До розчину метил 1-бензил-4-((2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-4-карбоксилату (68 мг, 0,143 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (1М, 1 мл, 6,00 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 51 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=275,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,23-1,33 (м, 1H), 1,60 (шир.с, 1H), 1,87 (шир.с, 2H), 2,10-2,21 (м, 2H), 2,54-2,64 (м, 1H), 3,04 (шир.с, 3H), 3,17-3,30 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 7,10-7,40 (м, 5H).

температурі протягом 30 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ у кислотних умовах. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 29 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=365,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,14-1,39 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 1H), 1,96-2,10 (м, 2H), 2,18-2,39 (м, 2H), 2,61-2,74 (м, 1H), 2,86-3,03 (м, 2H), 3,08-3,24 (м, 2H), 3,59 (шир.с, 1H), 4,22-4,50 (м, 2H), 7,11-7,39 (м, 5H), 7,46 (шир.с, 3H), 7,62 (м, 2H).

Приклад 144

2-Хлор-4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



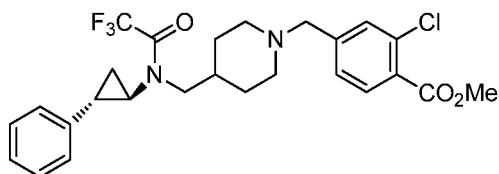
10

Стадія 1

Метил

2-хлор-4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-

фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоат



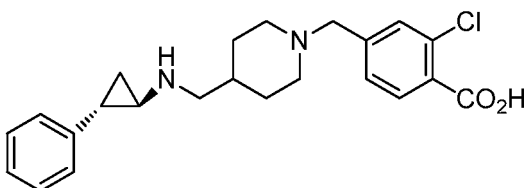
15

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 2-хлор-4-формілбензоат (73,0 мг, 0,368 ммоль) і триацетоксиборогидрид натрію (104 мг, 0,490 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (4 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силикагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан, потім 0 до 10 % MeOH/EtOAc) із одержанням 35 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=509,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,28-1,78 (м, 7H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,09-2,21 (м, 2H), 2,39-2,54 (м, 1H), 2,89-3,01 (м, 2H), 3,10-3,22 (м, 1H), 3,41-3,67 (м, 4H), 3,90-3,95 (м, 3H), 7,12-7,42 (м, 6H), 7,53 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,08 Гц, 1H).

20

25

2-Хлор-4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота



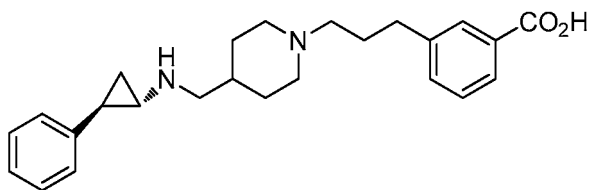
30

До розчину метил 2-хлор-4-((4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)метил)бензоату (31 мг, 0,061 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6M, 0,3 мл, 1,800 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 25 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=399,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,26 (д, 1H), 1,59 (дд, J=9,98, 3,66 Гц, 3H), 1,80-2,16 (м, 3H), 2,54-2,68 (м, 1H), 2,98 (шир.с, 4H), 4,31 (шир.с, 2H), 7,13-7,39 (м, 5H), 7,65 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,81-8,01 (м, 2H).

35

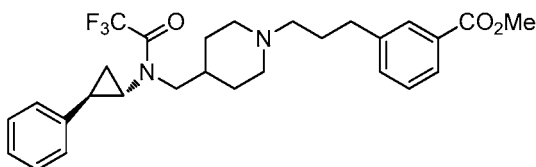
Приклад 145

3-(3-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота



Стадія 1

Метил 3-(3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)пропіл)бензоат

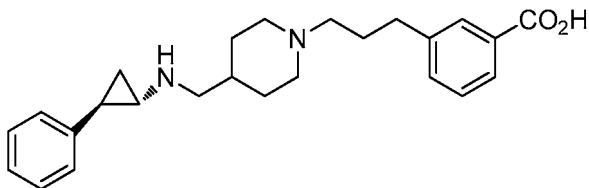


5

До розчину 2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)-N-((піперидин-4-ілметил)ацетаміду (100 мг, 0,306 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 3-(3-оксипропіл)бензоату (70,7 мг, 0,368 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (104 мг, 0,490 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію потім гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан, потім 0 до 15 % MeOH/EtOAc) із одержанням 98 мг продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=503,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,32-1,53 (м, 3H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,91-2,08 (м, 4H), 2,26-2,56 (м, 3H), 2,65-2,88 (м, 4H), 3,13-3,29 (м, 2H), 3,45-3,65 (м, 2H), 3,89-3,95 (м, 3H), 7,05-7,36 (м, 5H), 7,39-7,57 (м, 2H), 7,83-8,00 (м, 2H).

Стадія 2

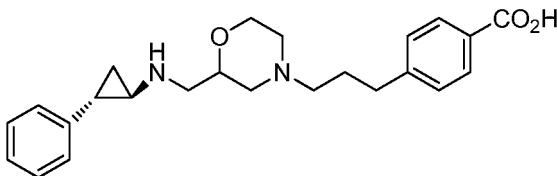
3-(3-(4-(((транс)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-піперидин-1-іл)пропіл)бензойна кислота



До розчину метил 3-(3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((транс)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)пропіл)-бензоату (90 мг, 0,179 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6M, 0,5 мл, 3,00 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ у кислотних умовах. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1N розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 42 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=393,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,20-1,34 (м, 1H), 1,49-1,65 (м, 3H), 1,91-2,14 (м, 6H), 2,58 (шир.с, 1H), 2,65-2,78 (м, 2H), 2,81-3,06 (м, 5H), 3,49 (шир.с, 2H), 7,11-7,35 (м, 5H), 7,42-7,58 (м, 2H), 7,74-7,92 (м, 2H).

Приклад 146

4-(3-(2-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)морфоліно)пропіл)бензойна кислота

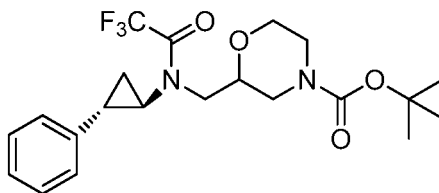


30

Стадія 1

трет-Бутил 2-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)морфолін-4-карбоксилат

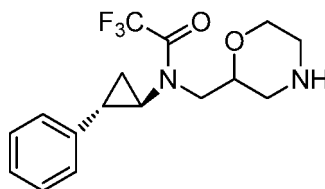




До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (400 мг, 3,00 ммоль) у метанолі (10 мл) додавали трет-бутил 2-формілморфолін-4-карбоксилат (646 мг, 3,00 ммоль) і оцтову кислоту (0,052 мл, 0,901 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали ціаноборогідрид натрію (85 мг, 1,351 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі та розчиняли в дихлорметані (DCM) (10 мл). До цього розчину додавали триетиламін (0,544 мл, 3,90 ммоль) і трифтороцетовий ангідрид (0,467 мл, 3,30 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 60 %  $\text{EtOAc}$ /гексан) із одержанням 830 мг продукту безбарвного масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=429,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,38-1,82 (м, 12H), 2,39-3,28 (м, 3H), 3,38-3,53 (м, 1H), 3,57-4,03 (м, 6H), 7,07-7,37 (м, 5H).

Стадія 2

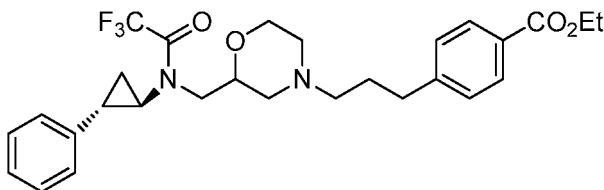
2,2,2-Трифтор-N-(морфолін-2-ілметил)-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамід



До розчину трет-бутил 2-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)морфолін-4-карбоксилату (820 мг, 1,914 ммоль) у дихлорметані (DCM) (8 мл) додавали TFA (2 мл, 26,0 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували й залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 533 мг продукту у вигляді безбарвного масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=329,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,28-1,83 (м, 2H), 2,40-2,98 (м, 5H), 3,45-3,95 (м, 5H), 7,06-7,39 (м, 5H).

Стадія 3

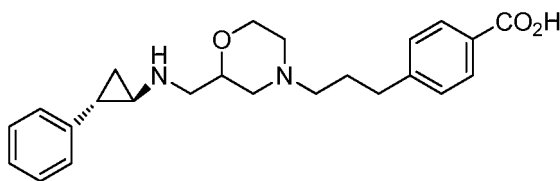
Етил 4-(3-(2-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)морфоліно)пропіл)бензоат



До розчину 2,2,2-трифтор-N-(морфолін-2-ілметил)-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамід (150 мг, 0,457 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (3 мл) додавали етил 4-(3-оксопропіл)бензоат (113 мг, 0,548 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (145 мг, 0,685 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 20 до 100 %  $\text{EtOAc}$ /гексан) із одержанням 200 мг продукту у вигляді безбарвного масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=395,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,34-1,46 (м, 4H), 1,56 (шир.с, 1H), 1,71-1,94 (м, 3H), 2,07-2,22 (м, 1H), 2,29-2,46 (м, 2H), 2,57 (шир.с, 1H), 2,67-2,78 (м, 3H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,53-3,69 (м, 3H), 3,75-3,94 (м, 2H), 4,29-4,43 (м, 2H), 7,07-7,46 (м, 7H), 7,89-8,04 (м, 2H).

Стадія 4

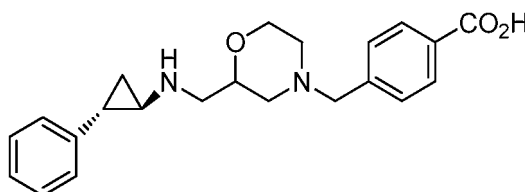
4-(3-(2-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)морфоліно)пропіл)бензойна кислота



До розчину етил 4-(3-(2-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)морфоліно)пропіл)бензоату (190 мг, 0,366 ммоль) у метанолі (3 мл) додавали гідроксид натрію (6M, 0,5 мл, 3,00 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 110 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=395,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,21-1,35 (м, 1H), 1,47-1,61 (м, 1H), 2,00-2,17 (м, 2H), 2,65-3,22 (м, 9H), 3,25-3,51 (м, 3H), 3,60 (шир.с, 1H), 3,88-4,15 (м, 2H), 4,38 (шир.с, 1H), 7,14-7,26 (м, 3H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,08 Гц, 2H).

Приклад 147

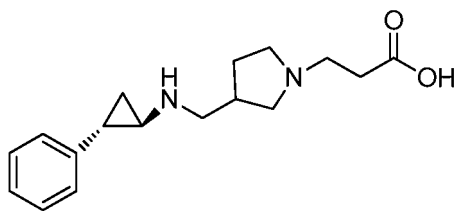
4-((2-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)морфоліно)метил)бензойна кислота



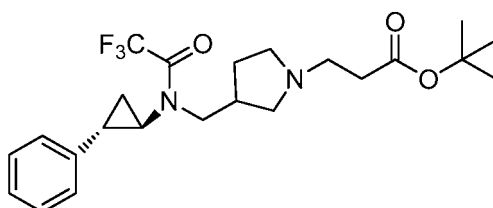
До розчину 2,2,2-трифтор-N-(морфолін-2-ілметил)-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (100 мг, 0,305 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали метил 4-формілбензоат (60,0 мг, 0,365 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (97 мг, 0,457 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш потім гасили водою (5 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (3,00 мл) та додавали гідроксид натрію (6M, 0,5 мл, 3,00 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин та очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 81 мг продукту (HCl сіль) у вигляді білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=367,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,16-1,36 (м, 1H), 1,50 (шир.с, 1H), 2,93 (шир.с, 2H), 3,10 (шир.с, 2H), 3,35 (шир.с, 2H), 4,05 (шир.с, 2H), 4,36 (шир.с, 2H), 7,10-7,39 (м, 5H), 7,74 (шир.с, 2H) 8,01 (м, 2H).

Приклад 148

3-(3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піролідін-1-іл)пропанова кислота



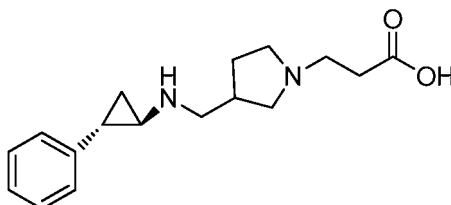
Стадія 1  
трет-Бутил 3-(3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідін-1-іл)пропаноат



До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-N-(піролідин-3-ілметил)ацетаміду (165 мг, 0,528 ммоль) у метанолі (3 мл) додавали трет-бутилакрилат (0,103 мл, 0,703 ммоль) і карбонат калію (110 мг, 0,792 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан і потім 10 % MeOH/EtOAc) із одержанням 68 мг продукту у вигляді безбарвного масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=441,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,36-1,69 (м, 11H), 1,89-2,08 (м, 1H), 2,21-2,88 (м, 10H), 3,10-3,21 (м, 1H), 3,47-3,75 (м, 2H), 7,05-7,40 (м, 5H).

Стадія 2

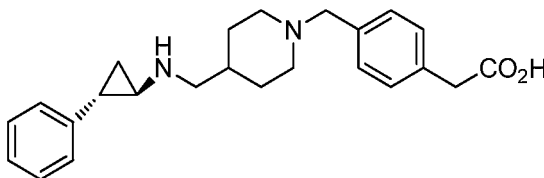
3-(3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піролідин-1-іл)пропанова кислота



До розчину трет-бутил 3-(3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідин-1-іл)пропаноату (65 мг, 0,148 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали гідроксид натрію (6M, 0,3 мл, 1,800 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1N розчином  $\text{HCl}$  та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 28 мг продукту ( $\text{HCl}$  сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=289,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,43 (кв., 1H), 1,58-1,74 (м, 1H), 2,01 (с, 1H), 2,38 (шир.с, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,87-3,13 (м, 4H) 3,25-3,68 (м, 8H), 7,18-7,44 (м, 5H).

Приклад 149

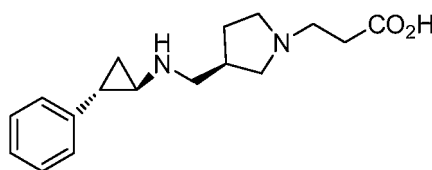
2-(4-((4-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-піперидин-1-іл)метил)феніл)оцтова кислота



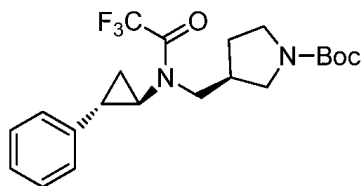
До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-N-(піперидин-4-ілметил)ацетаміду (120 мг, 0,368 ммоль) в 1,2-дихлоретані (DCE) (2 мл) додавали 2-(4-формілфеніл)оцтову кислоту (72,4 мг, 0,441 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (125 мг, 0,588 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш гасили водою (2 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2,000 мл) і додавали гідроксид натрію (1M, 2 мл, 2,000 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та концентрували. Залишок обробляли метанолом та фільтрували. Фільтрат очищали обернено-фазовою ВЕРХ у кислотних умовах. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли та концентрували. Залишок додатково сушили у вакуумі із одержанням 54 мг продукту ( $\text{HCl}$  сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=379,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,20-1,34 (м, 1H), 1,51-1,70 (м, 3H), 1,87-2,13 (м, 3H), 2,56-2,66 (м, 1H), 2,83-3,15 (м, 5H), 3,32 (шир.с, 2H), 4,16-4,44 (м, 2H), 7,12-7,43 (м, 7H), 7,45-7,61 (м, 2H).

Приклад 150

3-((R)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)піролідин-1-іл)пропанова кислота

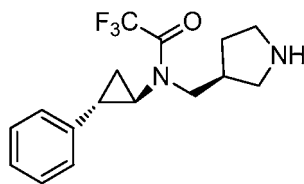


Стадія 1:  
(R)-трет-Бутил 3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідин-1-карбоксилат



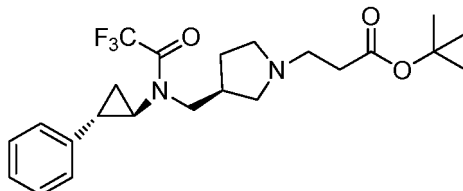
5 До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (700 мг, 5,26 ммоль) у метанолі (25 мл) додавали (S)-трет-бутил 3-формілпіролідин-1-карбоксилат (1047 мг, 5,26 ммоль) і оцтову кислоту (0,120 мл, 2,102 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали ціаноборогідрид натрію (495 мг, 7,88 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та концентрували. Залишок обробляли водою (3 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі і розчиняли в DCM (25 мл). До цього розчину додавали триетиламін (1,099 мл, 7,88 ммоль) і трифтороцетовий ангідрид (0,965 мл, 6,83 ммоль) при 0 °C та суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили 10 % водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×).  
15 Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 70 % EtOAc/гексан) із одержанням 1,71 г продукту у вигляді безбарвного масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=435,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,39-1,54 (м, 10H), 1,55-1,85 (м, 2H), 1,96-2,13 (м, 2H), 2,20-2,54 (м, 1H), 2,65 (дт,  $J=14,34$ , 7,36 Гц, 1H), 2,99-3,23 (м, 2H), 3,40-3,83 (м, 4H), 7,09-7,37 (м, 5H).

20 Стадія 2:  
2,2,2-Трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-N-((S)-піролідин-3-ілметил) ацетамід



До розчину (R)-трет-бутил 3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідин-1-карбоксилату (1,28 г, 3,10 ммоль) у дихлорметані (DCM) (12 мл) додавали TFA (3 мл, 38,9 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували і залишок обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували за допомогою DCM (3×). Екстракт сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 950 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=313,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1,21-1,55 (м, 2H), 1,58-1,86 (м, 2H), 2,15-2,29 (м, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 2,70-3,02 (м, 2H), 3,19-3,30 (м, 2H), 3,36-3,48 (м, 2H), 3,62-3,87 (м, 2H), 7,11-7,40 (м, 5H).  
30

Стадія 3:  
трет-Бутил 3-((S)-3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідин-1-іл)пропаноат



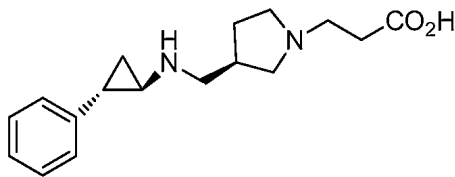
35 До розчину 2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-N-((S)-піролідин-3-ілметил)ацетаміду (140 мг, 0,448 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали трет-бутилакрилат (0,085 мл, 0,583 ммоль) і триетиламін (0,094 мл, 0,672 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрували та залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, 0 до 100 % EtOAc/гексан) із одержанням 110 мг продукту у вигляді блідо-жовтого масла. MS:  $(\text{M}+\text{H})^+=441,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$

40

м.д. 1,38-1,68 (м, 11H), 1,91-2,08 (м, 1H), 2,22-2,51 (м, 4H), 2,55-2,91 (м, 6H), 3,45-3,85 (м, 2H), 7,06-7,37 (м, 5H).

Стадія 4:

3-((R)-3-(((1R,2S)-2-Фенілциклопропіл)аміно)метил)-піролідин-1-іл)пропанова кислота



5

До розчину трет-бутил 3-((S)-3-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)ацетамідо)метил)піролідин-1-іл)пропаноату (108 мг, 0,245 ммоль) у метанолі (3 мл) додавали гідроксид натрію (6М, 0,5 мл, 3,00 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш очищали обернено-фазовою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднували, обробляли 1н розчином HCl та концентрували. Залишок сушили у вакуумі із одержанням 51 мг продукту (HCl сіль) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MS: (M+H)<sup>+</sup>=289,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,43 (кв., 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,92-2,09 (м, 1H), 2,42 (дкв., J=13,83, 6,84 Гц, 1H), 2,58-2,71 (м, 1H), 2,82-3,01 (м, 3H), 3,06 (дт, J=7,71, 3,98 Гц, 1H), 3,38-3,63 (м, 6H), 3,72 (д, J=9,85 Гц, 1H), 7,16-7,40 (м, 5H).

10

Біохімічний аналіз на LSD-1 активність

LSD-1 люмінесцентний аналіз здійснювали в буфері, що містить 25 mM Tris, pH 7,5, 50 mM хлориду калію, 0,02 % термоденатурованого BSA, 2 mM CHAPS та надчисту воду milliQ. Розчин ферменту, що містить 30 nM LSD-1 (одержаний на місці) одержували в цьому буфері, а також розчин субстрата, що містить 30 мкМ гістон H3K4 диметильований пептид (H-ART[K-Me2]QTARKSTGGKAPRKQLAGG-OH, комерційне джерело). Два мікролітри розчину ферменту додавали в кожну лунку білого 384-лункового планшета Greiner малого об'єму (cat# 784075), що містить 50 нл 100 % DMSO розведення випробовуваної сполуки. Фермент та випробовувану сполуку залишали для їх інкубування разом протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Два мікролітри суміші субстрата потім додавали в кожну лунку планшета, щоб ініціювати реакцію. Планшети покривали кришкою, захищали від світла й залишали для їх інкубування протягом двох годин при кімнатній температурі. Потім 4 мкл HyPerBlu пероксидного реагенту для детекції люмінесценції (Lumigen/Beckman Coulter, cat# HPB-00005) додавали в кожну лунку для гасіння деметилазної реакції та генерування пероксид-залежного сигналу люмінесценції. Планшети потім інкубували протягом 15-30 хвилин у темряві при кімнатній температурі, потім їх зчитували для визначення люмінесценції з використанням Perkin Elmer Viewlux планшет-ридера. Відсоток інгібування розраховували на підставі контролів без сполуки і без ферменту і потім будували криві інгібування для визначення PIC<sub>50</sub> значень.

20

Біохімічний аналіз на MAO-B активність

MAO-B FLINT аналіз здійснювали в буфері, що містить 50 mM фосфату калію, pH7,4, в надчистій воді milliQ. Розчин ферменту, що містить 0,23 Мед./мл MAO-B (GENTEST-BD Biosciences, cat# 456284) і 2 Мед./мл пероксидази хрину типу XII (Sigma Aldrich, cat# P8415) одержували в цьому буфері, а також розчин субстрата, що містить 200 мкМ бензиламіну (Sigma Aldrich, cat# B-5136) і 100 мкМ amplex червоного (Molecular Probes-Invitrogen, cat# A-12222). П'ять мікролітрів розчину ферменту додавали в кожну лунку чорного 384-лункового планшета Greiner малого об'єму (cat# 784076), що містить 100 нл 100 % DMSO розведення випробовуваної сполуки. Фермент та випробовувану сполуку залишали для їх інкубування разом протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. П'ять мікролітрів суміші субстрата потім додавали в кожну лунку планшета, щоб ініціювати реакцію. Планшети покривали кришкою, захищали від світла й залишали для їх інкубування протягом однієї години при кімнатній температурі. Через 60 хвилин планшети зчитували на флуоресценцію резорурфіна (EX:525; EM:598) з використанням Perkin Elmer Viewlux планшет-ридера. Відсоток інгібування розраховували на підставі контролів без сполуки і без ферменту і потім вибудовували криві інгібування для визначення PIC<sub>50</sub> значень.

25

30

Біохімічні дані

Представлені як приклади сполуки за даним винаходом були випробувані відповідно до описаних вище аналізів, і було виявлено, що вони є інгібіторами LSD1. Значення PIC<sub>50</sub> знаходилися в межах приблизно від 4,7 до 8,3. Значення PIC<sub>50</sub> найбільш активних сполук знаходилися в межах приблизно від 7,5 до 8,3. Найбільш активні сполуки показали значення рівні/вище 8,0.

50

Було виявлено, що сполуки за даним винаходом є селективними інгібіторами LSD1.

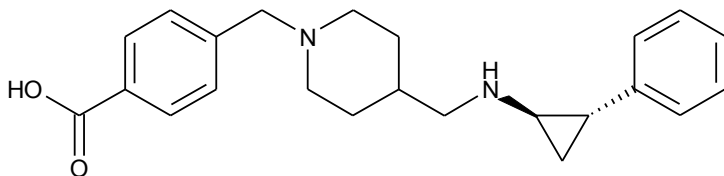
Кожна з перерахованих нижче сполук була випробувана два або більше разів, в основному, відповідно до аналізів, описаних у даній заявці, і середні значення  $PIC_{50}$  представлені в таблиці нижче.

5

	LSD1 $PIC_{50}$ середнє	MAOB $PIC_{50}$ середнє
Приклад 1	6,8	5,6
Приклад 2	7,4	6,2
Приклад 3	6,2	5,1
Приклад 4	8,2	4,4
Приклад 5	8,3	4,1
Приклад 6	8,2	4,6
Приклад 7	6,8	6,4
Приклад 8	8,2	4,6
Приклад 9	6,8	6,4
Приклад 10	8,1	5,1
Приклад 11	7,9	4,5
Приклад 12	7,1	5,7
Приклад 13	7,3	5,3
Приклад 14	6,9	4,4
Приклад 15	6,5	4,8
Приклад 16	8,1	4,4
Приклад 17	4,7	4,2
Приклад 18	7,5	6,2
Приклад 19	6,4	4,5
Приклад 20	8,2	4,6
Приклад 21	5,7	4,8
Приклад 22	7,1	4
Приклад 23	8	4,2
Приклад 24	8	4,2
Приклад 25	7,7	4,9
Приклад 26	6,7	4,3
Приклад 27	6,7	4,2
Приклад 28a	6,8	4,5
Приклад 28b	7,1	4,6
Приклад 29	6,8	4,6
Приклад 30	7,9	4,5
Приклад 33	7,8	4,3
Приклад 35	7,8	4,5
Приклад 43	8,2	6,3
Приклад 47	7	4,8
Приклад 55	7,6	5,1
Приклад 57	8,1	4,5
Приклад 71	7	5,1
Приклад 77	6,7	4,5
Приклад 91	8,2	4,8
Приклад 100	7,1	4,8
Приклад 123	7,5	4,7
Приклад 150	7,6	4,1

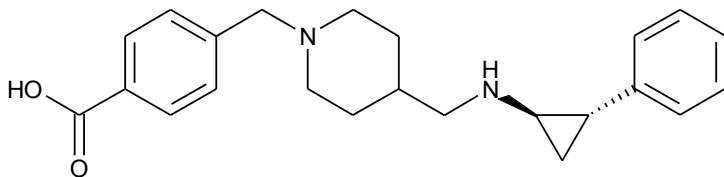
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука, яка являє собою 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту, представлена формулою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-((4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойну кислоту, представлена формулою



10

3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.  
4. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 2 та фармацевтично прийнятний носій.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601