

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192544** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.03.22

(22) Дата подачи заявки
2020.03.20

(51) Int. Cl. *C07D 205/04* (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 311/07 (2006.01)
C07C 211/40 (2006.01)
C07C 233/62 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(31) **19164637.1**

(32) **2019.03.22**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/057816**

(87) **WO 2020/193419 2020.10.01**

(71) Заявитель:
САНИОНА А/С (DK)

(72) Изобретатель:

**Браун Давид Тристрам, Кристоферсен
Палле, Якобсен Томас Амос, Ларсен
Янус С., Поульсен Пернилле
Хартвейт, Стрёбек Дорте (DK)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, и их применению для лечения, облегчения или предотвращения заболеваний или нарушений, связанных с активностью калиевых каналов.

A1

202192544

202192544

A1

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, и их применению для лечения, облегчения или предотвращения заболеваний или нарушений, связанных с активностью калиевых каналов.

Предшествующий уровень техники

Ионные каналы представляют собой трансмембранные белки, которые катализируют перенос неорганических ионов через клеточные мембраны. Ионные каналы участвуют в очень разнообразных процессах, среди которых генерация и определение времени потенциалов действия, синаптическая передача, секреция гормонов и сокращение мышц.

Все клетки млекопитающих экспрессируют калиевые (K^+) каналы в своих клеточных мембранах, и эти каналы играют доминирующую роль в регуляции мембранного потенциала. В нервных и мышечных клетках они влияют на форму потенциала действия, регулируют частоту и характер возбуждения потенциалов действия, высвобождение нейротрансмиттеров, а также степень расширения бронхов и вазодилатации. В невозбудимых клетках K^+ каналы регулируют клеточную пролиферацию и миграцию, а также секрецию цитокинов.

С молекулярной и функциональной точки зрения K^+ каналы представляют собой самую большую и разнообразную группу ионных каналов. Ее можно разделить на четыре обширных семейства:

- потенциал-зависимые K^+ каналы (K_v),
- K^+ каналы внутреннего выпрямления (K_{IR}),
- двупоровые K^+ каналы (K_{2P}), и
- кальций-зависимые K^+ каналы (K_{Ca}).

В каналах K_{Ca} можно выделить две основные группы:

- кальмодулин-зависимые семейства, состоящие из каналов малой проводимости (SK или $K_{Ca2.x}$) и каналов промежуточной проводимости (IK или $K_{Ca3.1}$), и
- внутриклеточные лиганд-управляемые семейства, включающие классические Ca^{2+} - и потенциал-зависимые каналы большой проводимости (BK , $K_{Ca1.1}$), а также каналы, чувствительные к другим внутриклеточным ионам ($K_{Ca4.x}$; и $K_{Ca5.1}$).

$K_{Ca3.1}$ представляет собой Ca^{2+} -зависимый K^+ канал, кодируемый человеческим геном KCNN4. Канал представляет собой тетрамер, состоящий из четырех идентичных α -субъединиц, образующих трансмембранную K^+ селективную пору на их поверхностях, и четырех кальмодулинов на внутриклеточной стороне, которые связывают поступающий Ca^{2+} и открывают поры для оттока K^+ . $K_{Ca3.1}$ экспрессируется во многих иммунных клетках, в том числе у Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов и макрофагов, а также в эритроцитах, фибробластах, эпителии и эндотелии, тогда как $K_{Ca3.1}$ практически отсутствует в возбудимых клетках, таких как сердце, гладкие и поперечно-полосатые мышцы и нейроны. Более того, поскольку $K_{Ca3.1}$ по существу отсутствует в возбудимых клетках, не ожидается, что фармакологическая модуляция этого канала вызовет побочные эффекты, связанные с сердечно-сосудистой системой и ЦНС.

$K_{Ca3.1}$ в иммунных клетках

Роль $K_{Ca3.1}$ в иммунных клетках описана в настоящем документе для Т-клеток, но также применима для других иммунных клеток и фибробластов. Активированные Т-клетки (включая Th0, Th1 и Th2) требуют устойчивой высокой и строго контролируемой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} для управления активацией ферментов и ядерных факторов транскрипции (например, Ca^{2+} -зависимой системы кальциневрина/NFAT) для контроля иммунного ответа. Цитозольный Ca^{2+} динамически регулируется внутриклеточными запасами, но долгосрочное повышение Ca^{2+} требует притока из внеклеточного пространства. Это вызывает деполяризацию мембраны, что снижает дальнейший приток и быстро прекращает процесс, если ему не противодействовать. Это достигается за счет активации $K_{Ca3.1}$ и оттока K^+ , сохраняя мембранный потенциал отрицательным. Молекулярные адаптации происходят для закрепления механизма в долгосрочной перспективе: канал $K_{Ca3.1}$ фосфорилируется Н-киназой NDPK-B, что увеличивает его максимальную активность, а экспрессия $K_{Ca3.1}$ усиливается вторично по отношению к активации NFAT. Оба процесса усиливают гиперполяризующую способность активации $K_{Ca3.1}$, опосредованной Ca^{2+} .

Эффективное поддержание высокого уровня цитозольного гомеостаза Ca^{2+} полезно при контролируемых иммунных реакциях, но может быть очень патогенным, если становится неконтролируемым автономным процессом.

$K_{Ca3.1}$ в эритроцитах

Эритроциты перемещаются между легкими, где O_2 забирается из альвеолярного воздуха, и всеми другими тканями, куда O_2 доставляется для применения в окислительном фосфорилировании. Газообмен происходит в мельчайших кровеносных сосудах, и

эритроцит должен быть гибким и адаптироваться к размеру, чтобы проходить через капиллярное русло.

В этом процессе $K_{Ca3.1}$ активируется потоком Ca^{2+} через Piezo1, который является проницаемым для Ca^{2+} каналом, активирующимся под действием механического напряжения на мембране во время прохождения. Отток K^+ затем приводит к оттоку Cl^- и воды, что приводит к быстрой и кратковременной усадке, обеспечивая плавный проход. На другой стороне, где кровеносные сосуды снова расширяются, оба канала закрываются, и градиенты соли (K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) и воды быстро восстанавливаются активными транспортными процессами, делая эритроцит готовым к следующему прохождению.

Модуляторы калиевых каналов

Следовательно, соединения, действующие как модулирующие агенты калиевых каналов, могут быть очень полезны в лечении, облегчении и/или профилактике таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ксероцитоз эритроцитов и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

В WO 2014/001363 раскрыты производные тетразола, функционирующие как модуляторы калиевых каналов, которые подходят для применения при лечении заболеваний и нарушений, связанных с активностью калиевых каналов.

В WO 2013/191984 раскрыты слитые тиазин-3-оны, которые подходят для лечения заболеваний, связанных с $K_{Ca3.1}$.

В WO 2014/067861 раскрыты 3,4-дизамещенные производные оксазолидинона и их применение в качестве ингибиторов кальций-активированных калиевых каналов.

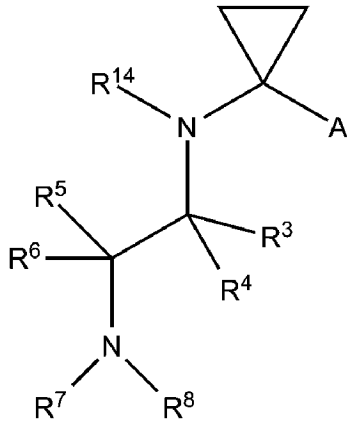
В Strøbæk et al. (2013) раскрыты ингибитор канала $K(Ca) 3.1$ -[[3-(трифторметил)-фенил]метил]-2H-1,4-бензотиазин-3(4H)-он (NS6180).

Известно, что $K_{Ca3.1}$ играет важную роль в таких заболеваниях, как ВЗК (воспалительное заболевание кишечника), наследственный ксероцитоз и ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), и, таким образом, $K_{Ca3.1}$ является многообещающей мишенью для лечения этих заболеваний. Следовательно, существует необходимость в модуляторах $K_{Ca3.1}$.

Многие известные средства, модулирующие калиевые каналы, плохо растворимы в воде. Таким образом, существует дальнейшая потребность в модуляторах калиевых каналов, таких как модуляторы $K_{Ca3.1}$, которые более растворимы в воде.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (XVI):



Формула (XVI),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

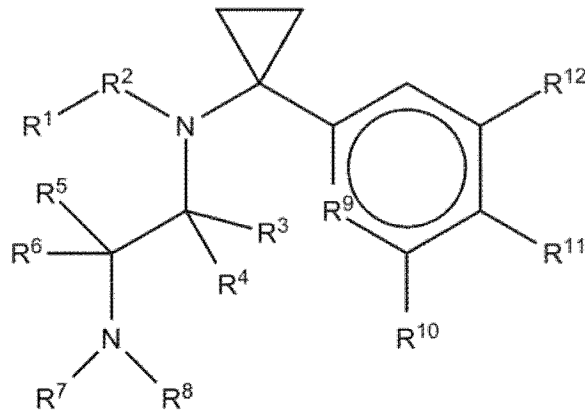
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

A представляет собой фенил или пиридирил, где фенил или пиридирил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I)

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, раскрытое в настоящем документе.

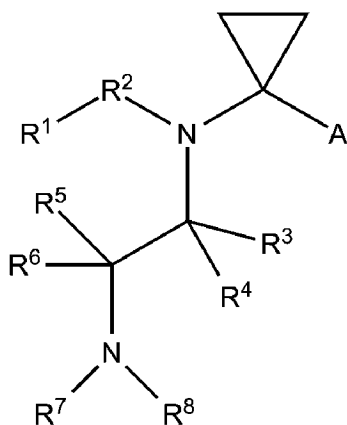
Соединения по настоящему изобретению обладают высокой растворимостью в водной среде. Кроме того, соединения по настоящему изобретению активны как модуляторы калиевых каналов. Поэтому они представляют большой интерес для лечения,

облегчения и/или предотвращения заболеваний, связанных с калиевыми каналами. Следовательно, настоящее изобретение также относится к применению соединения, раскрытого в настоящем документе, в качестве лекарственного средства. В одном аспекте соединение, раскрытое в настоящем документе, применяют для лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). В другом аспекте соединение, раскрытое в настоящем документе, применяют для лечения наследственного ксероцитоза. В еще одном аспекте описанное в настоящем документе соединение применяют для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Подробное описание изобретения

Соединения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (VII):



Формула (VII),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ акил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

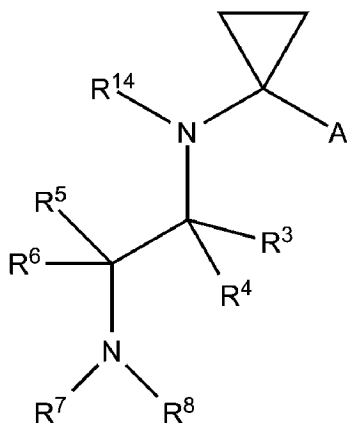
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

A представляет собой фенил или пиридинил, где фенил или пиридинил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$, и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления соединения представляет собой соединение формулы (XVI):



Формула (XVI),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

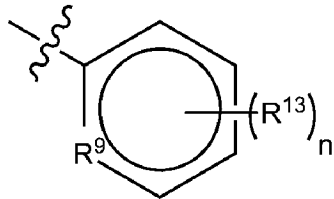
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

А представляет собой фенил или пиридирил, где фенил или пиридирил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления А представляет собой фрагмент формулы (IX):



Формула (IX),

где

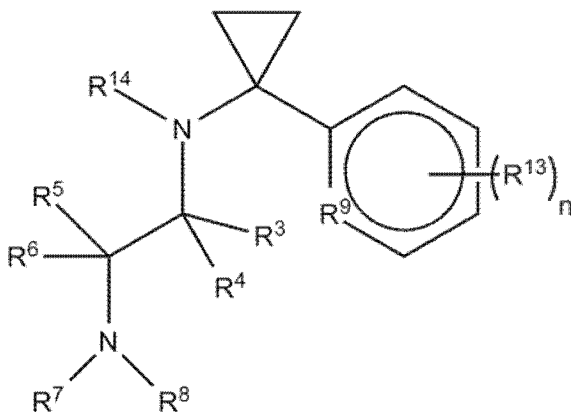
R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$;

n представляет собой целое число от 0 до 4; и

X представляет собой галоген.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение имеет формулу (VIII):



Формула (VIII),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H, C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H, C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H, связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на -O-;

R^6 представляет собой H, связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на -O-;

R^7 представляет собой H, связь, -OH или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -O- и/или замещены =O;

R^8 представляет собой H, связь, -OH или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -O- и/или замещены =O;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо; и

R^9 представляет собой -C(H)-, -N- или -C(R^{13})-;

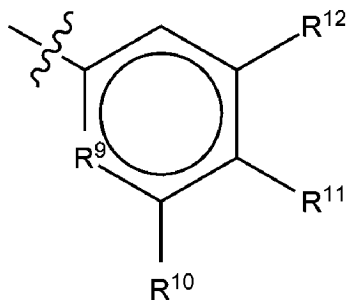
R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, - CX_3 , - OCX_3 , - CHX_2 , - $OCHX_2$, - CH_2X , - OCH_2X , - CH_2CX_3 , OCH_2CX_3 , - C_{1-8} алкила, - OC_{1-8} алкила, - C_{3-7} циклоалкила, - OC_{3-7} циклоалкила, -CN, NO_2 , - SO_2CH_3 и - SF_5 ;

n представляет собой целое число от 0 до 4; и

X представляет собой галоген;

или фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления A представляет собой фрагмент формулы (X):



Формула (X),

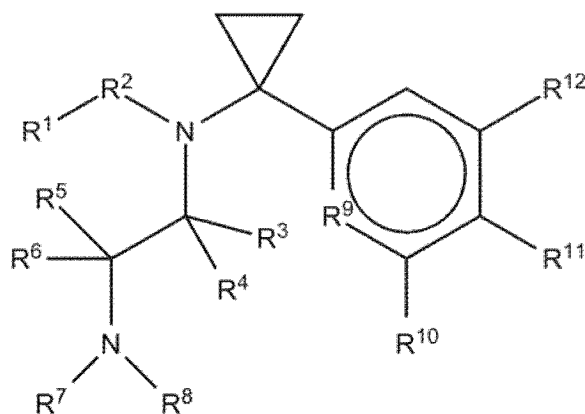
где

R^9 представляет собой -C(H)-, -N-, или -C(R^{13})-;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, - CX_3 , - OCX_3 , - CHX_2 , - $OCHX_2$, - CH_2X , - OCH_2X , - CH_2CX_3 , OCH_2CX_3 , - C_{1-8} алкила, - OC_{1-8} алкила, - C_{3-7} циклоалкила, - OC_{3-7} циклоалкила, -CN, NO_2 , - SO_2CH_3 и - SF_5 ; и

X представляет собой галоген.

Таким образом, в одном варианте осуществления соединение имеет формулу (I):



Формула (I),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$, или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

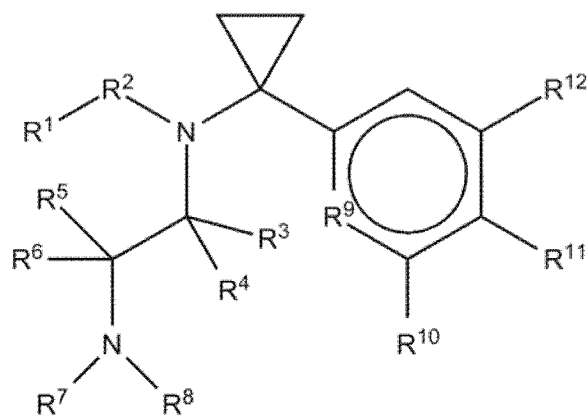
R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



Формула (I),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$, или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

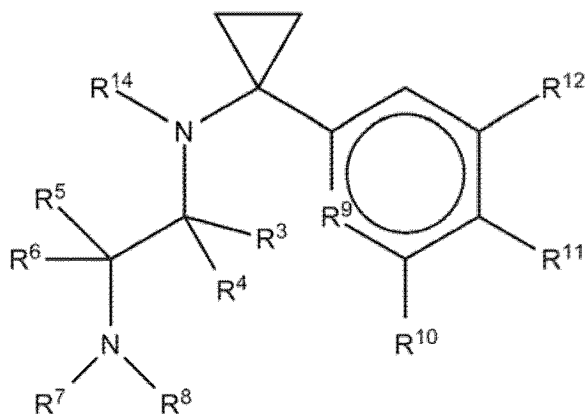
R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления соединение имеет формулу (XVII):



Формула (XVII),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Понятно, что термин " C_{1-10} алкил" включает C_1 алкил, C_2 алкил, C_3 алкилы, C_4 алкилы, C_5 алкилы, C_6 алкилы, C_7 алкилы, C_8 алкилы, C_9 алкилы и C_{10} алкилы. Указанный алкил может быть линейным, разветвленным и/или циклическим. Таким образом, указанный алкил может быть частично циклическим. Например, " C_1-C_6 -алкил" обозначает алкильную группу, включающую от 1 до 6 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной, такую как метил, этил, проп-1-ил, проп-2-ил, изопропил,

трет-бутил, бут-1-ил, бут-2-ил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 2-метилбут-1-ил, 3-метилбут-1-ил, гекс-1-ил или 2,3-диметилбут-1-ил.

Например, "C₃-C₇-циклоалкил" обозначает насыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, включающее от 3 до 7 атомов углерода, такое как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Например, "C₁-C₆-алкокси" обозначает -O-C₁-C₆-алкильную группу, такую как метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси, 1-бутокси, 2-бутокси, 2-метил-2-пропокси, 1-пентокси, 3-метил-1-бутокси, 2-пентокси, 2-метил-2-бутокси, 1-гексокси или 3-гексокси.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -OC₁₋₈ алкил, например -OC₁₋₇ алкил, например -OC₁₋₆ алкил, например -OC₁₋₅ алкил, например -OC₁₋₄ алкил, например -OC₁₋₃ алкил, например -OC₁₋₂ алкил, например -OC₁ алкил. Указанный алкил может быть линейным, разветвленным, циклическим или частично циклическим. В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -OC₁₋₄ алкил.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁₋₈ алкил, например -C₁₋₇ алкил, например -C₁₋₆ алкил, например -C₁₋₅ алкил, например -C₁₋₄ алкил, например -C₁₋₃ алкил, например -C₁₋₂ алкил, например -C₁ алкил. Указанный алкил может быть линейным, разветвленным, циклическим или частично циклическим. В одном варианте осуществления указанный алкил замещен -ОН. В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁₋₄ алкил. В одном варианте осуществления R¹ представляет собой циклический алкил, например циклопропил или циклобутил.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой H.

В одном варианте осуществления R² представляет собой связь. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)-. В одном варианте осуществления R² представляет собой -S(O)₂-. В одном варианте осуществления R² представляет собой или -C(H)₂-.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -OC₁₋₄ алкил. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -OC₁₋₃ алкил. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)-, а R¹ представляет собой -OCH₃. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -OCH₂CH₃. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -OC₃ алкил, например -OCH₂(CH₃)₂ или -O-циклопропил.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -C₁₋₃ алкил. В одном варианте осуществления R² представляет собой -C(O)- и R¹ представляет собой -C₃ алкил, например циклопропил.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой связь и R^1 представляет собой C_{3-4} алкил, соответствующий R^2 представляет собой $-C(H)_2-$ и R^1 представляет собой C_{2-3} алкил.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-C(H)_2-$, и R^1 представляет собой $-C_3$ алкил, например циклопропил. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой или $-C(H)_2-$, и R^1 представляет собой $-C_3$ алкил, например н-пропил, замещенный -ОН.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-C(H)_2-$, а R^1 представляет собой циклический алкил, например, циклопропил или циклобутил.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой связь, а R^1 представляет собой циклический алкил, например, циклопропил или циклобутил.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2-$ и R^1 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2-$ и R^1 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления $-R^1-R^2$ не является $-CH_3$, например, когда R^2 представляет собой связь, тогда R^1 не является C_1 алкилом.

В одном варианте осуществления $-R^2-R^1$ представляет собой $-R^{14}$.

В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-C_{1-8}$ алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-C_{1-3}$ алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-C_3$ алкил, например $-C(O)$ -циклопропил.

В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-OC_{1-3}$ алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-OCH_3$. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-OCH_2CH_3$. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(O)-OC_3$ алкил, например $-OCH_2(CH_3)_2$ или -О-циклопропил.

В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C_{2-8}$ алкил, например, C_{3-4} алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C(H)_2-C_{3-7}$ циклоалкил, например $-C(H)_2$ -циклопропил или $-C(H)_2$ -циклобутил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C_{3-7}$ циклоалкил, например -циклопропил или -циклобутил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-C_{2-8}$ алкил, например C_{3-4} алкил, замещенный одним или более -ОН. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой изопропил, замещенный -ОН.

В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой -Н.

В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкил. В одном варианте осуществления R^{14} представляет собой $-S(O)_2-CH_3$.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. Указанный алкил может быть линейным, разветвленным, циклическим или частично циклическим. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} алкил.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой H. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. Указанный алкил может быть линейным, разветвленным, циклическим или частично циклическим. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-3} алкил.

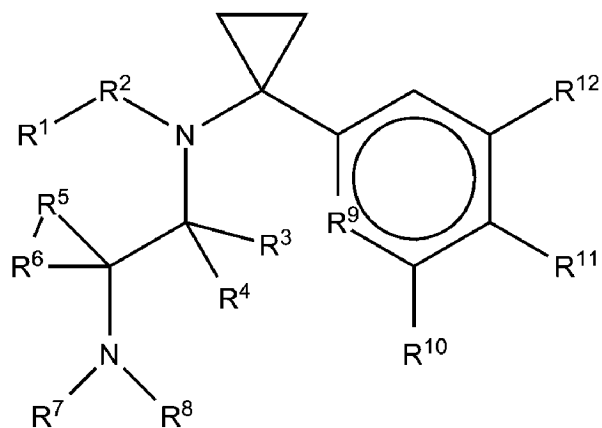
В одном варианте осуществления оба R^3 и R^4 представляют собой H. В другом варианте осуществления только один из R^3 и R^4 представляет собой H, тогда как другой представляет собой связь или C_{1-5} алкил.

В одном варианте осуществления R^5 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. В одном варианте осуществления одна из метиленовых групп в указанном алкиле заменена на $-O-$, образуя таким образом фрагмент эфира. В одном варианте осуществления R^5 представляет собой C_{1-4} алкил.

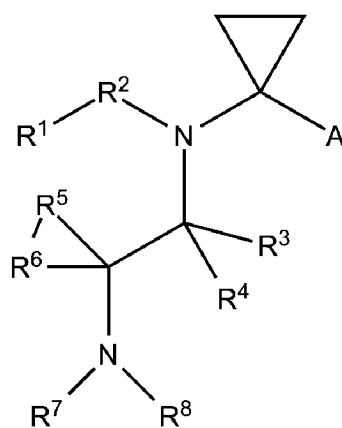
В одном варианте осуществления R^6 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^6 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^6 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. В одном варианте осуществления одна из метиленовых групп в указанном алкиле заменена на $-O-$, образуя таким образом фрагмент эфира. В одном варианте осуществления R^6 представляет собой C_{1-4} алкил.

В одном варианте осуществления R^5 и R^6 представляют собой H. В одном варианте осуществления R^5 и R^6 представляют собой $-CH_3$. В одном варианте осуществления R^5 и R^6 соединены вместе, образуя кольцо. Указанное кольцо может быть трехчленным, четырехчленным, пятичленным, шестичленным или семичленным. В одном варианте

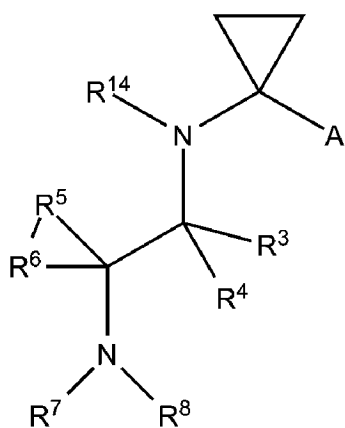
осуществления указанное кольцо является трехчленным кольцом. В другом варианте осуществления только один из R^5 и R^6 представляет собой H, тогда как другой представляет собой связь или C_{1-8} алкил. В одном варианте осуществления R^5 и R^6 соединены вместе, образуя кольцо, как в формуле (II), формуле (XV) или формуле (XXII):



Формула (II)



Формула (XV)



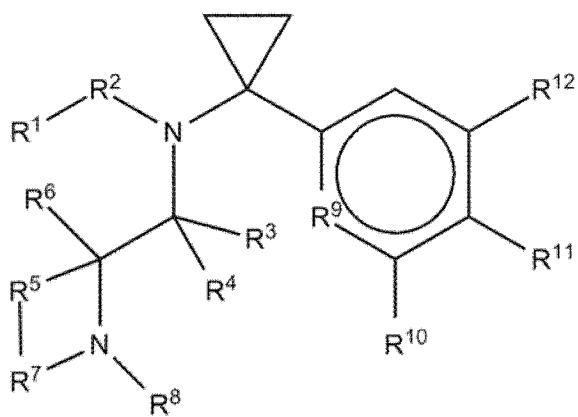
Формула (XXII).

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой -OH. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. В одном варианте осуществления одна или более метиленовых групп указанного алкила заменены на -O-. В одном варианте осуществления указанный алкил замещен =O, например, R^7 представляет собой ацетил. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой -C(O)-CH₃. В одном варианте осуществления указанный алкил замещен =O и одна или более метиленовых групп указанного алкила заменены на -O-, например, R^7 представляет собой метоксикарбонил. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой -C(O)-O-CH₃.

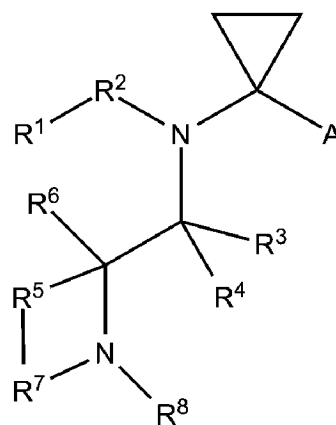
В одном варианте осуществления R^7 представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления R^7 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой связь. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой -ОН. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил. В одном варианте осуществления одна или более метиленовых групп указанного алкила заменены на -О-. В одном варианте осуществления указанный алкил замещен =О, например, R^8 представляет собой ацетил. Таким образом, в одном варианте осуществления R^8 представляет собой -C(O)-CH₃. В одном варианте осуществления указанный алкил замещен =О и одна или более метиленовых групп указанного алкила заменены на -О-, например, R^8 представляет собой метоксикарбонил. Таким образом, в одном варианте осуществления R^8 представляет собой -C(O)-O-CH₃. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления R^8 представляет собой метил.

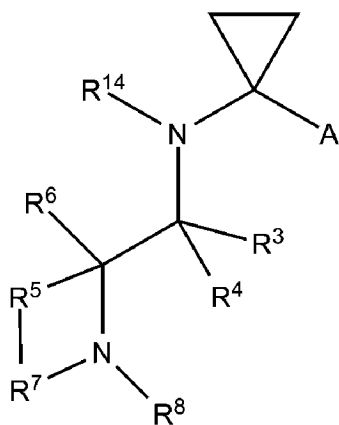
В одном варианте осуществления R^5 или R^6 соединены с R^7 или R^8 с образованием кольца, например, R^5 соединен с R^7 . В одном варианте осуществления, когда R^5 связан с R^7 , тогда R^6 и R^8 представляют собой H. В одном варианте осуществления, когда R^5 связан с R^7 , тогда R^6 представляет собой H, а R^8 представляет собой метил. В одном варианте осуществления кольцо, образованное R^5 или R^6 , соединенным с R^7 или R^8 , например, R^5 соединенный с R^7 , представляет собой четырехчленное кольцо, пятичленное кольцо, шестичленное кольцо, трехчленное кольцо или семичленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^5 или R^6 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^5 с R^7 , представляет собой азетидин. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^5 или R^6 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^5 с R^7 , представляет собой пирролидин. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^5 или R^6 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^5 с R^7 , представляет собой морфолин. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^5 или R^6 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^5 с R^7 , представляет собой пиперидин. В одном варианте осуществления R^5 связан с R^7 , как в формуле (III), формуле (XI) или формуле (XVIII):



Формула (III)



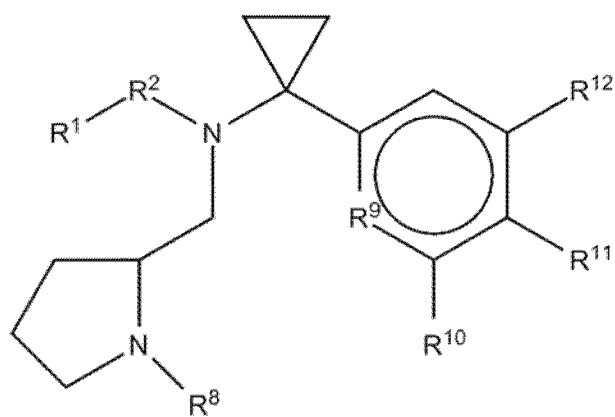
Формула (XI)



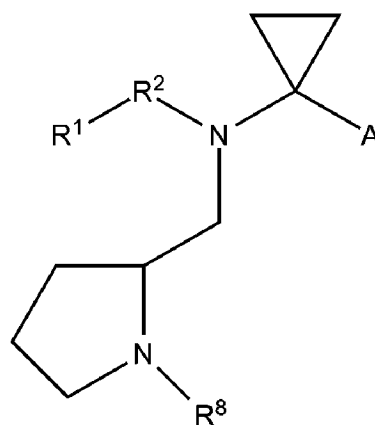
Формула (XVIII).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой (S)-энантиомер формулы (III).

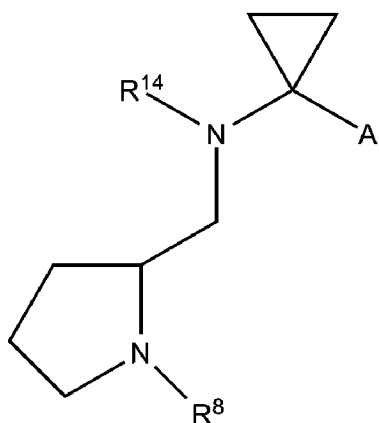
В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R⁵ или R⁶ с R⁷ или R⁸, например, при соединении R⁵ с R⁷, представляет собой пирролидин, например в формуле (IV), формуле (XII) или формуле (XIX):



Формула (IV)



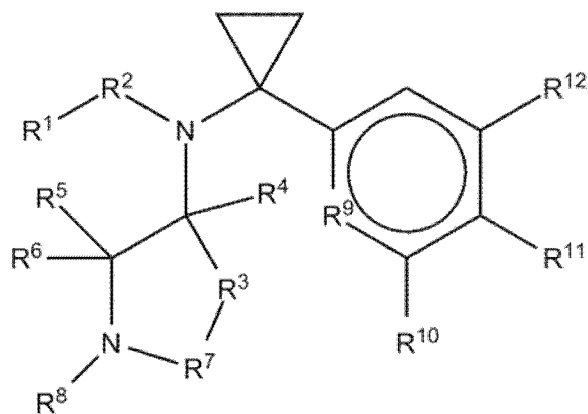
Формула (XII)



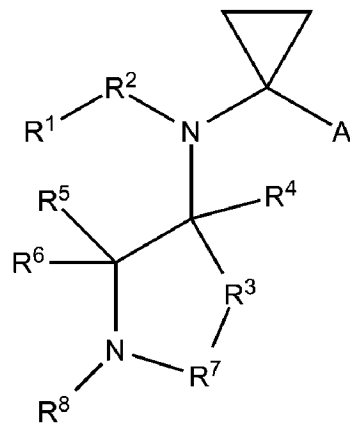
Формула (XIX).

В одном варианте осуществления соединение представляет собой (S)-энантиомер формулы (IV). В одном варианте осуществления соединение имеет формулу (IV), и R^9 представляет собой $-C(H)-$, а R^{10} представляет собой $-H$. В одном варианте осуществления соединение имеет формулу (IV), и R^9 представляет собой $-C(H)-$, R^{10} представляет собой $-H$ и R^8 представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил, например метил.

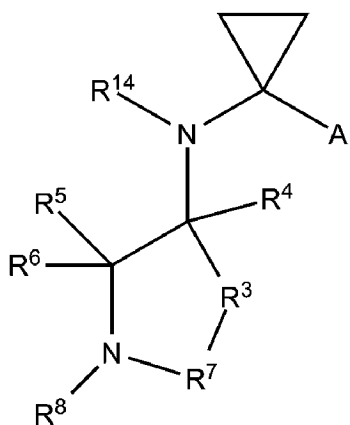
В одном варианте осуществления R^3 или R^4 соединены с R^7 или R^8 с образованием кольца, например, R^3 соединен с R^7 . В одном варианте осуществления, когда R^3 связан с R^7 , тогда R^4 и R^8 представляют собой H . В одном варианте осуществления кольцо, образованное R^3 или R^4 , связанным с R^7 или R^8 , например, R^3 , связанным с R^7 , представляет собой четырехчленное кольцо, пятичленное кольцо, шестичленное кольцо, трехчленное кольцо или семичленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^3 или R^4 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^5 с R^7 , представляет собой четырехчленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^3 или R^4 с R^7 или R^8 , например, при соединении R^3 с R^7 , представляет собой азетидин. В одном варианте осуществления R^3 связан с R^7 , как в формуле (V), формуле (XIV) или формуле (XXI):



Формула (V)

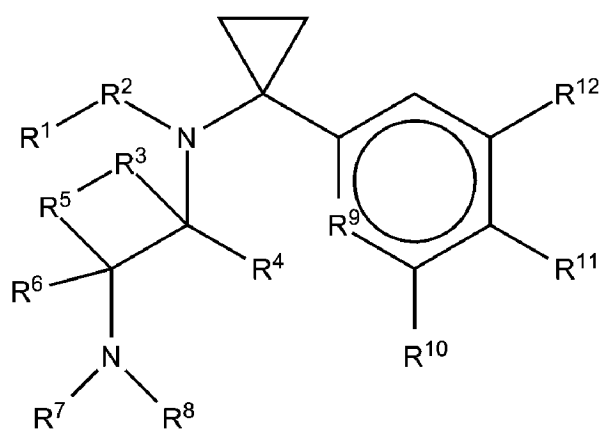


Формула (XIV)

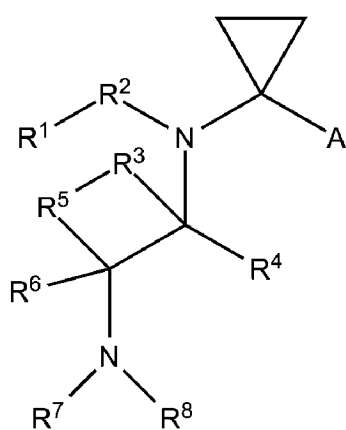


Формула (XXI).

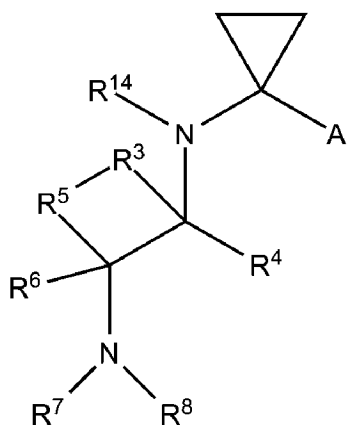
В одном варианте осуществления R^3 или R^4 соединены с R^5 или R^6 с образованием кольца, например, R^3 соединен с R^5 . В одном варианте осуществления, когда R^3 связан с R^5 , тогда R^4 и R^6 представляют собой H. В одном варианте осуществления кольцо, образованное R^3 или R^4 , связанным с R^5 или R^6 , например, R^3 , связанным с R^5 , представляет собой пятичленное кольцо, четырехчленное кольцо, шестичленное кольцо, трехчленное кольцо или семичленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^3 или R^4 с R^5 или R^6 , например, при соединении R^3 с R^5 , представляет собой пятичленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^3 или R^4 с R^5 или R^6 , например, при соединении R^3 с R^5 , представляет собой четырехчленное кольцо. В одном варианте осуществления кольцо, образованное при соединении R^3 или R^4 с R^5 или R^6 , например, при соединении R^3 с R^5 , представляет собой циклопентил. В одном варианте осуществления R^3 связан с R^5 , как в формуле (VI), формуле (XIII) или формуле (XX):



Формула (VI)



Формула (XIII)



Формула (XX).

В одном варианте осуществления R^3 и R^4 представляют собой $-H$, R^5 и R^6 представляют собой метил, а R^7 и R^8 представляют собой $-H$.

В одном варианте осуществления не более пяти из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой H .

В одном варианте осуществления R^9 представляет собой $-C(H)-$, образуя бензольное кольцо. В одном варианте осуществления R^9 представляет собой $-N-$, образуя пиридиновое кольцо. В одном варианте осуществления R^9 представляет собой $-C(R^{13})-$.

В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой H . В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой галоген, например Cl .

В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой H . В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой галоген, например F .

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой $-CX_3$, где X представляет собой галоген. В одном варианте осуществления галоген представляет собой F , таким образом, R^{12} представляет собой $-CF_3$. В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой $-OCX_3$, где X представляет собой галоген. В одном варианте осуществления галоген представляет собой F , таким образом, R^{12} представляет собой $-OCF_3$. В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой H . В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой Cl . В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой Bg .

В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой F , а R^{12} представляет собой $-CF_3$. В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой H , R^{11} представляет собой X , и R^{12} представляет собой $-CX_3$, где X независимо представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой H , R^{11} представляет собой F , и R^{12} представляет собой $-CF_3$. В одном варианте осуществления R^9 представляет собой $-C(H)-$, R^{10} представляет собой H , R^{11} представляет собой X , и R^{12} представляет собой $-CX_3$, где X независимо представляет собой галоген. В одном варианте осуществления R^9

-C(H)-, R¹¹ представляет собой H, R¹⁰ и R¹² независимо представляют собой галоген. В одном варианте осуществления R⁹ представляет собой представляет собой -C(H)-, R¹¹ представляет собой H, R¹⁰ и R¹² представляют собой Cl.

В одном варианте осуществления не более двух из R¹⁰, R¹¹ и R¹² представляют собой H. в одном варианте осуществления не более одного из R¹⁰, R¹¹ и R¹² представляют собой H.

В одном варианте осуществления R¹⁰ представляет собой галоген, когда R¹¹ и R¹² представляют собой H.

В одном варианте осуществления, когда R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой H, тогда не более двух из R¹⁰, R¹¹ и R¹² представляют собой H.

В одном варианте осуществления n равен 0. В одном варианте осуществления n равен 1. В одном варианте осуществления n равен 2. В одном варианте осуществления n равен 3. В одном варианте осуществления n равен 4.

В одном варианте осуществления R¹³ представляет собой -CX₃, -OCX₃, H или галоген. В одном варианте осуществления R¹³ представляет собой H или галоген.

В одном варианте осуществления соединение не является соединением, выбранным из группы, состоящей из:

N1-[1-(3-хлорфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;

N1-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;

N1-[1-(4-бромфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;

N1-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;

N1-метил-N1-(1-фенилциклопропил)-1,2-этандиамина;

N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;

N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-пирролидинамина;

N-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-пирролидинамина;

N-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;

N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-пирролидинамина;

N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-азетидинамина;

N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-пиперидинамина;

N-[1-(4-хлорфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;

N-[1-(3-хлорфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина; и

N1-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил N-(2-(диметиламино)этил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил ((1-аминоциклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил 3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил азетидин-3-ил(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой N-(циклопропилметил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амин.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил (2-аминоэтил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой N1-(циклопропилметил)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропан карбоксамид.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой N1-циклопропил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-бромфенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ол.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединения представляет собой 1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой N1-циклобутил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой этил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамид.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (2-ацетамидо-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-(гидроксиамино)-2-метилпропил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой (1S,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой (1R,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамин.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой метил (S)-(азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-циклопропил)карбамат.

Растворимость соединений

Одним из преимуществ соединений настоящего изобретения является то, что они более растворимы, чем многие другие известные соединения, модулирующие калиевые каналы, такие как $K_{Ca3.1}$. Соединения, протестированные в примере [54], имеют растворимость в фосфатном буфере pH 7,4 от 400 до 1700 мкМ.

Фармацевтически приемлемые соли

Химическое соединение настоящего изобретения может быть обеспечено в любой форме, подходящей для предполагаемого введения, включая фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения включают, без ограничения, нетоксичные неорганические и органические соли присоединения кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензенсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и тому подобное. Такие соли могут быть образованы с помощью процедур, хорошо известных и описанных в данной области техники. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, которые нельзя считать фармацевтически приемлемыми, могут быть полезны при получении солей, применяемых в качестве промежуточных продуктов при получении химического соединения по изобретению и его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Примеры фармацевтически приемлемых катионных солей соединения по изобретению включают, без ограничения, натриевую, калиевую, кальциевую, магниевую, цинковую, алюминиевую, литиевую, холиновую, лизиниевую, аммониевую и тому подобную соль соединения по изобретению, включающую анионную группу. Такие катионные соли могут быть образованы с помощью процедур, хорошо известных и описанных в данной области техники. В контексте настоящего изобретения "ониевые соли" N-содержащих соединений также рассматриваются как фармацевтически

приемлемые соли. Предпочтительные "ониевые соли" включают соли алкилония, соли циклоалкилония и соли циклоалкилалкилония. В одном варианте осуществления термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения обозначает любые "ониевые" соли N-содержащих соединений или любую соль соединения указанного активного начала с минеральной или органической кислотой, среди которых уксусная, соляная, коричная, лимонная, муравьиная, бромистоводородная, гидролодовая, фтористоводородная, яблочная, малоновая, метансульфоновая, щавелевая, пикриновая, малеиновая, молочная, никотиновая, фенилуксусная, фосфорная, янтарная и винная кислоты, аммоний, диэтиламин, пиперазин, никотинамид, мочевины, натрий, калий, кальций, магний, цинк, литий, метиламино, диметиламино, триметиламино и трис(гидроксиметил)аминометановая кислота.

Получение соединений

Соединения, согласно настоящему изобретению, могут быть получены в соответствии с любыми обычными способами химического синтеза, известными специалисту, например, описанными в рабочих примерах. Исходные материалы для способов, описанных в настоящем документе, известны или могут быть легко получены обычными способами, известными специалисту, из коммерчески доступных химических веществ.

Конечные продукты описанных в настоящем документе реакций могут быть выделены обычными способами, такими как экстракция, кристаллизация, дистилляция, хроматография и т.д.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать как в нерастворенной, так и в сольватированной форме с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. В целом сольватированные формы считаются эквивалентными нерастворенным формам для целей настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей, например, в качестве активного ингредиента фармацевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем документе. В одном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или разбавителем.

Хотя раскрытое в настоящем документе соединение для применения в терапии можно вводить в форме неочищенного химического соединения, предпочтительно вводить активный ингредиент, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, в фармацевтической композиции вместе с одним или более адъювантами, наполнителями, носителями, буферами, разбавителями и/или другими обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами, известными и применяемыми в данной области техники. Носитель(и) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не вредным для реципиента. Фармацевтические композиции по изобретению могут представлять собой композиции, пригодные для перорального, ректального, бронхиального, назального, легочного, местного (включая буккальные и подъязычные), трансдермального, вагинального или парентерального (включая кожные, подкожные, внутримышечные, внутрибрюшинные, внутривенные, внутриартериальные, внутримозговые, внутриглазные инъекции или инфузии) введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или инсuffляции, включая порошки и жидкие аэрозоли, или с помощью систем длительного высвобождения. Подходящие примеры систем длительного высвобождения включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение по изобретению, которые могут быть в форме формованных изделий, например пленок или микрокапсул.

Соединение, как раскрыто в настоящем документе, вместе с обычным адъювантом, носителем или разбавителем, может быть помещено в форму фармацевтических композиций и их единичных доз. Такие формы включают твердые вещества и, в частности, таблетки, наполненные капсулы, порошок и гранулы, и жидкости, в частности водные или неводные растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры и капсулы, заполненные ими, все для перорального применения, суппозитории для ректального введения стерильные инъекционные растворы для парентерального применения. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные формы могут включать обычные ингредиенты в обычных пропорциях, с дополнительными активными соединениями или действующими веществами или без них, и такие единичные лекарственные формы могут включать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее предполагаемому диапазону суточной дозы.

Соединение, как раскрыто в настоящем документе, может вводиться в широком разнообразии пероральных и парентеральных лекарственных форм. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что следующие лекарственные формы могут включать в качестве активного компонента химическое соединение изобретения или фармацевтически приемлемую соль химического соединения изобретения.

В отличие от многих других известных ингибиторов $K_{Ca3.1}$, соединения согласно настоящему изобретению обладают высокой растворимостью в водной среде, что делает их пригодными для введения в составе жидких лекарственных средств, например, для внутривенного или инфузионного введения.

Для получения фармацевтических композиций из соединения, раскрытого в настоящем документе, фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, солюбилизаторы, смазочные материалы, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, агенты, расщепляющие таблетки, или инкапсулирующий материал.

Фармацевтические препараты могут быть в единичных лекарственных формах. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, включающие соответствующие количества активного компонента. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка включает дискретное количество препарата, например, упакованные таблетки, капсулы, порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или пастилку или соответствующее количество любого из них в упакованном виде.

Терапевтически эффективная доза относится к тому количеству активного ингредиента, которое облегчает симптомы или состояние. Терапевтическая эффективность и токсичность, например ED_{50} может быть определена стандартными фармакологическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных. Соотношение доз между терапевтическими и токсическими эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено соотношением между уровнями в плазме, приводящими к терапевтическим эффектам, и соотношениями в плазме, приводящими к токсическим эффектам. Фармацевтические композиции, демонстрирующие высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

Вводимая доза, конечно, должна быть тщательно скорректирована с учетом возраста, веса и состояния пациента, которого лечат, а также пути введения,

лекарственной формы и режима, а также желаемого результата, и точная дозировка, конечно же, должна определяться практикующим врачом.

Фактическая дозировка зависит от природы и тяжести заболевания, которое лечат, и находится на усмотрении врача, и может быть изменена путем титрования дозировки в соответствии с конкретными условиями настоящего изобретения для получения желаемого терапевтического эффекта. Однако в настоящее время предполагается, что фармацевтические композиции, включающие от примерно 0,1 до примерно 10000 мг активного ингредиента на индивидуальную дозу, например, от 0,5 до 2000 мг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 1000 мг, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 500 мг, подходят для терапевтического лечения. Активный ингредиент может вводиться в одной или нескольких дозах в день.

Биологическая активность

Соединения по настоящему изобретению активны как модуляторы калиевых каналов. Все соединения по настоящему изобретению, протестированные в примере [55], ингибируют $K_{Ca3.1}$.

Способы лечения

Являясь модуляторами калиевых ионных каналов, таких как $K_{Ca3.1}$, соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения заболеваний и нарушений живого организма, включая человека. Применяемый в настоящем документе термин "лечение" также включает предотвращение и/или облегчение заболеваний и нарушений. В одном аспекте описанное в настоящем документе соединение предназначено для применения в медицине. В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ВЗК, наследственного ксероцитоза или ОРДС, включающему введение соединения, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, включающей указанное соединение, субъекту, нуждающемуся в этом.

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК)

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее желудочно-кишечный тракт с такими симптомами, как боль в животе, рвота, диарея, гематохезия и потеря веса. ВЗК бывает двух основных форм: язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). ЯК поражает исключительно толстую и прямую кишку, тогда как БК может поражать весь желудочно-кишечный тракт. Гистологически ЯК характеризуется расширенным воспалением слизистой оболочки, в отличие от БК, при котором глубокие точечные поражения поражают все слои стенки кишечника. По оценкам, в промышленно развитых странах (США, Япония; 5 основных стран ЕС) приблизительно 2,5 миллиона пациентов имеют

диагноз ВЗК (1 миллион с колитом и 1,5 миллиона пациентов с болезнью Крона). Заболеваемость увеличивается, особенно в новых индустриальных странах, что, возможно, связано с изменениями в образе жизни.

В настоящее время применяются противовоспалительные препараты (5-АСК (ацетилсалициловая кислота), стероиды), обычно подавляющие иммунитет (азатиоприн, 6-меркаптопурин) или биологические средства, нейтрализующие одиночный цитокин/интегрин (например, инфлексимап, устекиномап, ведолизумап). Несмотря на эти варианты и тщательно оптимизированные клинические процедуры, пациенты по-прежнему сталкиваются с операциями по укорочению кишечника (многие пациенты с болезнью Крона переживают по крайней мере одну операцию в своей жизни), а у пациентов с колитом может развиваться проктит после колэктомии. Субоптимальный медицинский контроль заболеваний в отношении поддержания длительной ремиссии, борьбы с обострениями и особенно предотвращения развития необратимых структурных изменений из-за нерешаемого фиброза кишечника представляет собой серьезную неудовлетворенную потребность пациентов с ВЗК.

Многие лекарства, которые сегодня применяются для лечения ВЗК, имеют побочные эффекты. Например, побочные эффекты стероидов включают повышенную восприимчивость к инфекции; и 5-аминосалициловые кислоты, например, в форме сульфасалазина, связаны со значительной долей не отвечающих на лечение пациентов с ЯК (язвенный колит), снижением функции почек, и высокими и частыми дозами, которые вызывают плохое соблюдение режима лечения. Недостатки ингибитора TNF-альфа инфликсимаба включают высокую стоимость, неудобство применения (инъекции), снижение эффективности и повышение риска инфекции в результате их иммуносупрессивных свойств; и иммуномодуляторы, такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат, увеличивают риск инфекций и некоторых типов рака, а также являются токсичными для печени. Таким образом, все еще существует большая неудовлетворенная потребность в новых методах лечения воспалительных заболеваний кишечника.

К_{Ca}3.1 как мишень для ВЗК

T-клетки играют важную роль в ВЗК и процессах ВЗК (пролиферация иммунных клеток, самонаведение и высвобождение цитокинов), чрезмерная секреция коллагена, опосредованная фибробластами, может привести к фиброзу, который вызывает сужение и кишечные непроходимости, а избыточный транспорт воды через эпителий может привести к диарее. Все эти патологические процессы могут подавляться ингибированием К_{Ca}3.1

Как продемонстрировано в настоящем документе, соединения по настоящему изобретению ингибируют $K_{Ca3.1}$, и, таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к описанному в настоящем документе соединению для применения в лечении, облегчении и/или предупреждении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). В одном варианте осуществления указанное ВЗК представляет собой колит, например язвенный колит (ЯК). В одном варианте осуществления указанное ВЗК представляет собой болезнь Крона (БК).

Наследственный ксероцитоз

Наследственный ксероцитоз, также известный как дегидратированный стоматоцитоз, характеризуется повышенной хрупкостью и гемолизом эритроцитов, что приводит к полностью компенсированной анемии от легкой до тяжелой. Повышенное образование ретикулоцитов (для компенсации потери эритроцитов), ионная перегрузка и желтуха (в результате повышенного распада гемоглобина) характерны для взрослых. Новорожденные могут страдать от преходящего отека/асцита, который в редких случаях может перерасти в опасную для жизни водянку плода. Заболевание очень разнородно, но классически идентифицируется по комбинации клинических признаков, таких как усталость, увеличение селезенки, желчные камни, тромбоз и легочная гипертензия. Микроскопическое исследование может выявить эритроциты неправильной формы, а анализ гематологических параметров выявить сморщенные эритроциты из-за потери соли и воды. Давно известно, что этиология наследственного ксероцитоза радикально отличается от других наследственных анемий, таких как гемоглобинопатии (например, серповидноклеточная анемия и талассемия) или гликолитических энзимопатий (например, дефицит глюкозо-6-фосфата) тем, что он происходит из-за первичного дефекта проницаемости мембраны. Молекулярные мишени, связанные с этим дефектом, были идентифицированы совсем недавно.

$K_{Ca3.1}$ как мишень для наследственного ксероцитоза

Последние годы научных исследований показали, что наследственный ксероцитоз возникает из-за мутаций, вызывающих усиление функции, либо в *Piezo1*, либо в *KCNN4*, гене, кодирующем $K_{Ca3.1}$. Обе мутации по существу приводят к одному и тому же фенотипу: в случае мутаций *Piezo1* Ca^{2+} попадает в эритроцит через постоянно открытый канал, таким образом активируя $K_{Ca3.1}$, что приводит к необратимому обезвоживанию эритроцитов; в случае мутаций *KCNN4* $K_{Ca3.1}$ являются конститутивно открытыми, тем самым управляя дегидратацией эритроцитов даже в отсутствие Ca^{2+} сигнала от канала *Piezo1*. Четкое определение генов и мутаций, ответственных за наследственный

ксероцитоз, позволяет легко диагностировать, какие пациенты получают пользу от лечения, а каких не следует лечить.

Ингибирование канала эритроцитов $K_{Ca3.1}$ будет противодействовать непреднамеренному обезвоживанию и предположительно предотвратит гемолиз ксероцитозных эритроцитов и, таким образом, улучшить клиническое состояние пациентов. Важно отметить, что сайт связывания ингибиторов $K_{Ca3.1}$ не пересекается с известными мутациями приобретения функции $K_{Ca3.1}$. Это указывает на то, что $K_{Ca3.1}$ является основной мишенью во всех известных случаях наследственного ксероцитоза.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют $K_{Ca3.1}$. Следовательно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к описанному в настоящем документе соединению для применения в лечении, облегчении и/или профилактики наследственного ксероцитоза. Наследственный ксероцитоз представляет собой один из наиболее частых вариантов наследственных стоматоцитозов, группы редких заболеваний, характеризующихся утечкой моновалентных катионов, таких как K^+ , из красных кровяных телец (эритроцитов).

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

Острый респираторный дистресс-синдром является серьезным и часто смертельным осложнением легочных инфекций, вызываемых, например, SARS, MERS или вирусом Covid-19. Инфекции могут привести к глобальному воспалению легких, которое расширяет ультратонкие барьеры между заполненными воздухом альвеолами и заполненными кровью альвеолярными сосудами и заполняет альвеолы жидкостью, тем самым препятствуя жизненно необходимому обмену кислорода/углекислого газа между легкими и кровью. Таким образом, ОРДС является сложным заболеванием, в котором задействованы как компоненты иммунной системы, так и функция барьера между воздухом и кровью. Поскольку в настоящее время не существует медицинских способов лечения, которые специально препятствуют ОРДС (общее ослабление иммунитета стероидами неэффективно), единственным вариантом для пациентов является лечение аппаратом искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии.

$K_{Ca3.1}$ как мишень для ОРДС

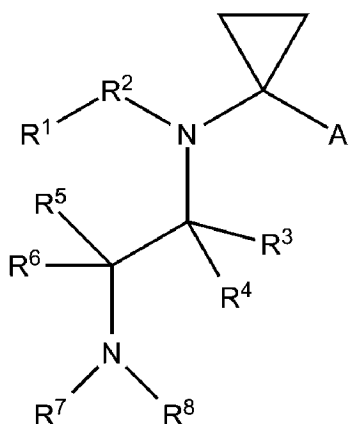
Поскольку канал $K_{Ca3.1}$ экспрессируется как в эпителии, так и в эндотелии, а также в воспалительных клетках, таких как нейтрофилы, которые участвуют в воспалении легких, ингибирование $K_{Ca3.1}$ может ослабить как основное воспаление, так и, возможно, защитить функцию барьера воздух/кровь. Эксперименты на мышинной модели ОРДС недавно показали, что у мышей с нокаутом $K_{Ca3.1}$ улучшился газообмен, и улучшение было продемонстрировано при лечении классическими ингибиторами $K_{Ca3.1}$ *senicapoc* и

TRAM-34. В клинической ситуации с пациентами, находящимися на искусственной вентиляции легких, пероральное введение лекарств не является оптимальным, тогда как внутривенное болюсное или инфузионное введение является предпочтительным. Классические ингибиторы $K_{Ca3.1}$, такие как триарилметаны (например, senicapoc и TRAM-34), обладают чрезвычайно низкой растворимостью в воде, что делает составы для внутривенного введения очень сложными. Те же недостатки относятся и к известным ингибиторам $K_{Ca3.1}$, основанным на других химических схемах.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют $K_{Ca3.1}$. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают высокой растворимостью в водной среде. Следовательно, соединения по настоящему изобретению очень подходят для применения в лечении ОРДС. Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, для применения в лечении, облегчении и/или профилактике ОРДС.

Пункты

1. Соединение формулы (VII):



Формула (VII),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H, связь, -ОН или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -О- и/или замещены =О;

R^8 представляет собой H, связь, -ОН или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -О- и/или замещены =О;

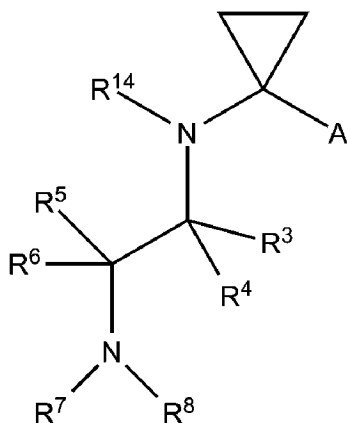
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

A представляет собой фенил или пиридирил, где фенил или пиридирил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по пункту 1, которое имеет формулу (XVI):



Формула (XVI),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; -Н и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H, C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H, C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H, связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на -О-;

R^6 представляет собой H, связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на -О-;

R^7 представляет собой H, связь, -ОН или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -О- и/или замещены =О;

R^8 представляет собой H, связь, -ОН или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на -О- и/или замещены =О;

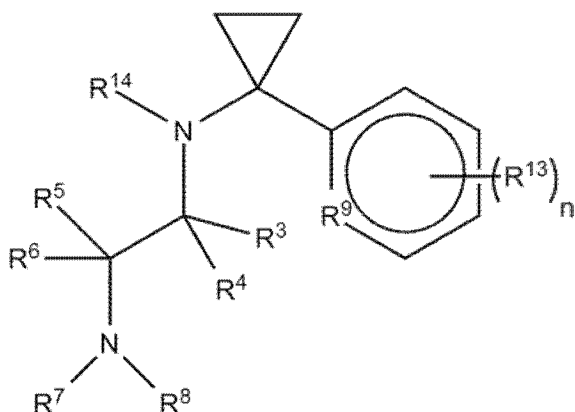
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

A представляет собой фенил или пиридирил, где фенил или пиридирил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CX_3 , $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (VIII):



Формула (VIII),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо; и

R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

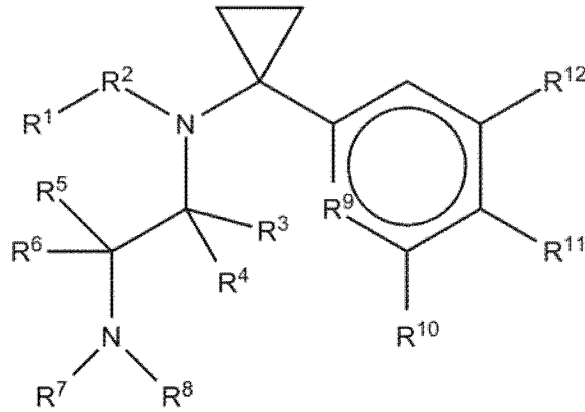
R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$;

n представляет собой целое число от 0 до 4; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по пункту 1, которое имеет формулу (I):



Формула (I),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещен $-OH$ или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

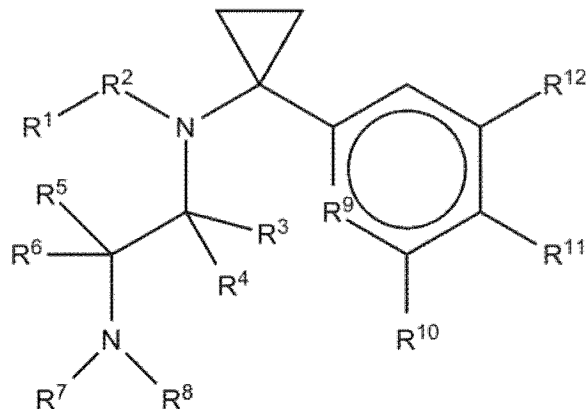
любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по пункту 1, которое имеет формулу (I):



Формула (I),

где

R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный $-OH$ или H ;

R^2 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-C(H)_2-$;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

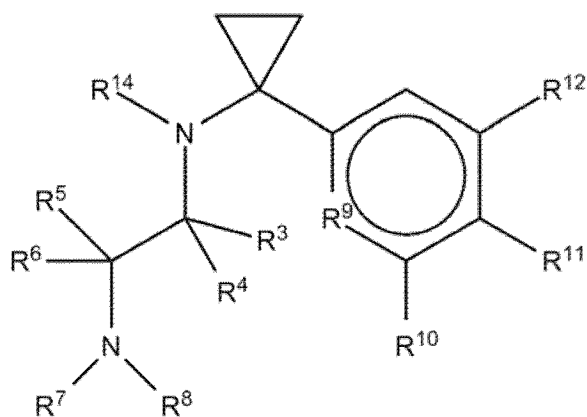
R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по пункту 1, которое имеет формулу (XVII):



Формула (XVII),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкил; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

любые из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связаны вместе, образуя кольцо;

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

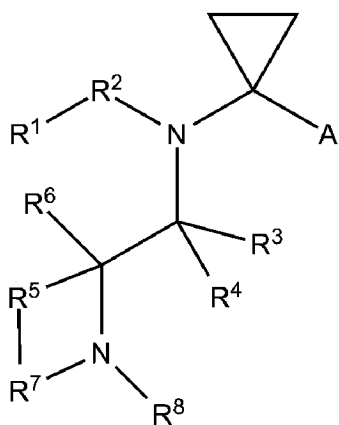
R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген;

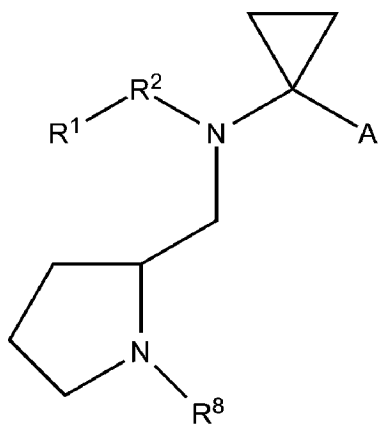
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 представляют собой $-H$, R^5 и R^6 представляют собой метил, и R^7 и R^8 представляют собой $-H$.
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XI):



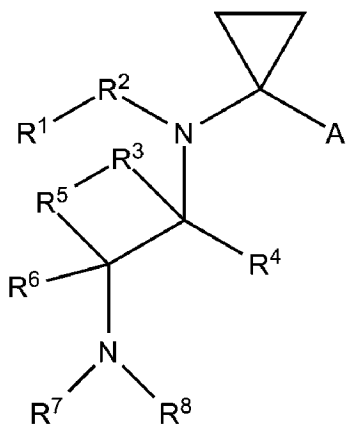
Формула (XI).

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XII):



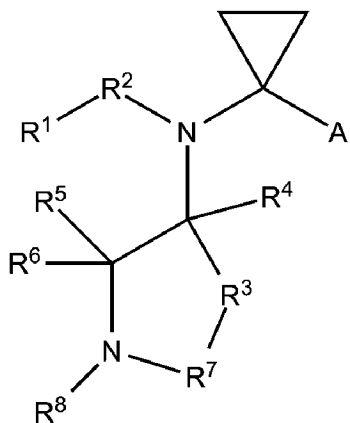
Формула (XII).

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XIII):



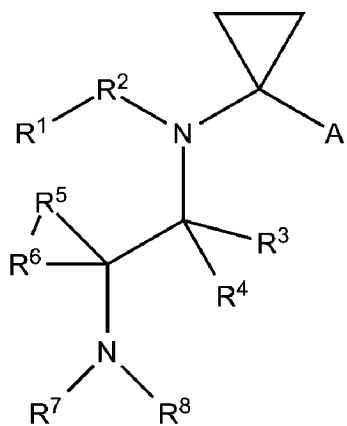
Формула (XIII).

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XIV):



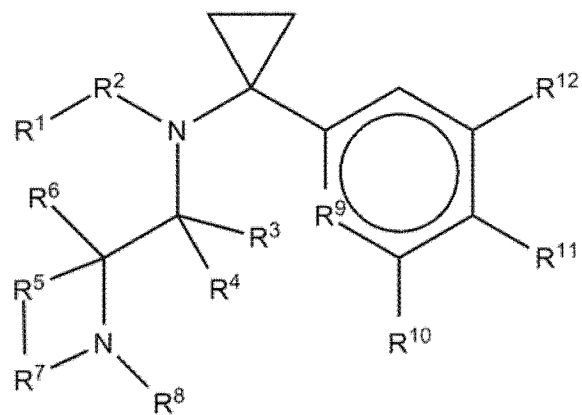
Формула (XIV).

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XV):



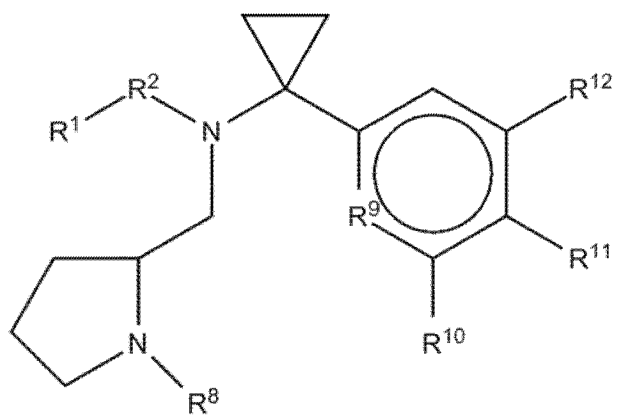
Формула (XV).

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (III):



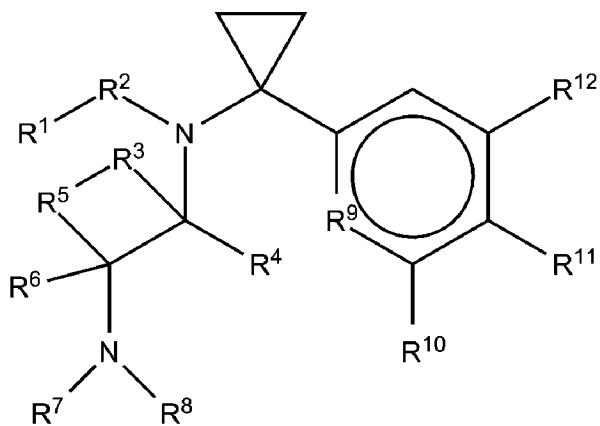
Формула (III).

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (IV):



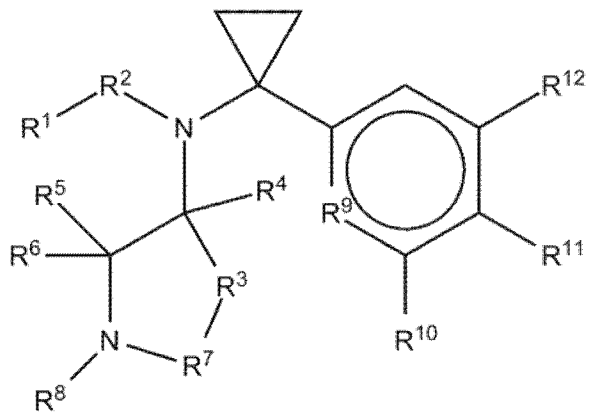
Формула (IV).

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (VI):



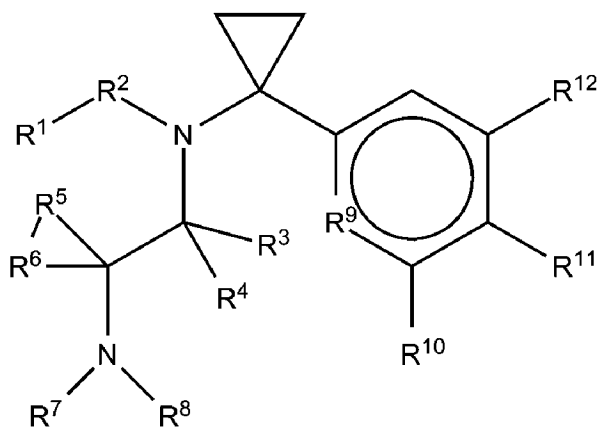
Формула (VI).

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (V):



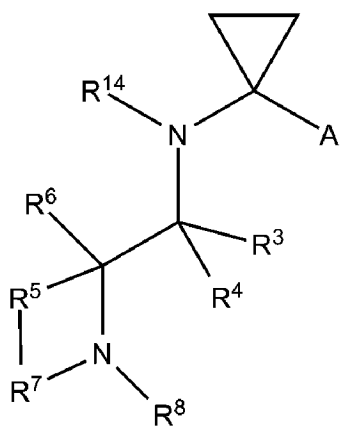
Формула (V).

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (II):



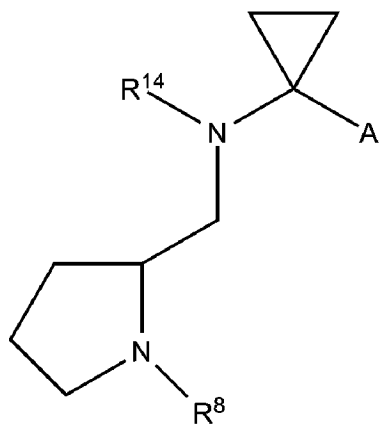
Формула (II).

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XVIII):



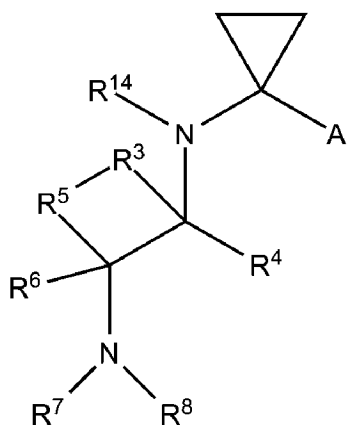
Формула (XVIII).

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XIX):



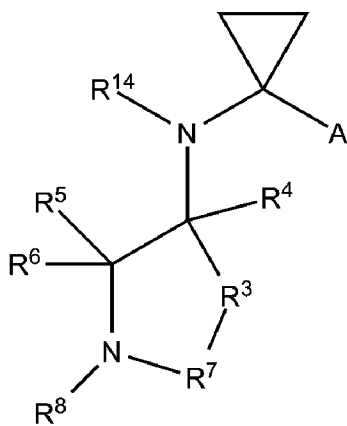
Формула (XIX).

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XX):



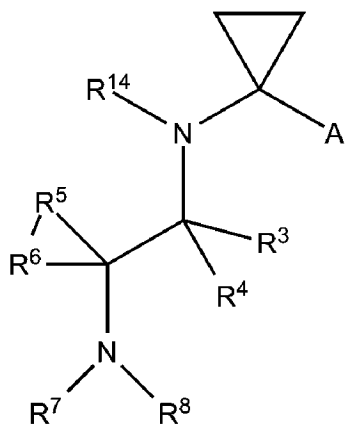
Формула (XX).

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XXI):



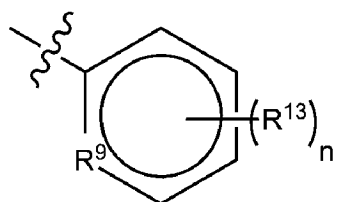
Формула (XXI).

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу (XXII):



Формула (XXII).

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фрагмент формулы (IX):



Формула (IX),

где

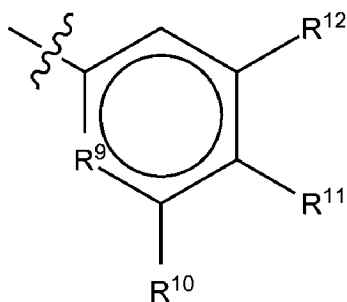
R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$;

n представляет собой целое число от 0 до 4; и

X представляет собой галоген.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A представляет собой фрагмент формулы (X):



Формула (X),

где

R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $-R^2-R^1$ представляет собой $-R^{14}$, и R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой (S)-энантиомер.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой $-OC_{1-8}$ алкил, например $-OC_{1-7}$ алкил, например $-OC_{1-6}$ алкил, например $-OC_{1-5}$ алкил, например $-OC_{1-4}$ алкил, например $-OC_{1-3}$ алкил, например $-OC_{1-2}$ алкил, например $-OC_1$ алкил.
29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, например $-C_{1-7}$ алкил, например $-C_{1-6}$ алкил, например $-C_{1-5}$ алкил, например $-C_{1-4}$ алкил, например $-C_{1-3}$ алкил, например $-C_{1-2}$ алкил, например $-C_1$ алкил.
30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, замещенный $-OH$.
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой $-H$.
32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой связь.
33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой $-C(O)-$.
34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой $-C(H)_2-$.
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой $-S(O)_2-$.
36. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой $-C(O)-$ и R^1 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил.
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой $-C(O)-$ и R^1 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил.
38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой связь и R^1 представляет собой C_{3-4} алкил.
39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C(O)-C_{1-8}$ алкил, например R^{14} представляет собой $-C(O)-C_{1-3}$ алкил, например R^{14} представляет собой $-C(O)-C_3$ алкил, например $-C(O)$ -циклопропил.
40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкил, например, R^{14} представляет собой $-C(O)-OC_{1-3}$ алкил, например, R^{14} , выбранный из группы, состоящей из $-C(O)-OCH_3$, $-C(O)-OCH_2CH_3$, $-OCH_2(CH_3)_2$ и O -циклопропила.
41. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C_{2-8}$ алкил, например C_{3-4} алкил.
42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C(H)_2-C_{3-7}$ циклоалкил, например $-C(H)_2$ -циклопропил или $-C(H)_2$ -циклобутил. В одном
43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C_{3-7}$ циклоалкил, например -циклопропил или -циклобутил.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-C_{2-8}$ алкил, например C_{3-4} алкил, замещенный одним или более $-OH$, например R^{14} представляет собой изопропил, замещенный $-OH$.
45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-H$.
46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{14} представляет собой $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкил, например, R^{14} представляет собой $S(O)_2-CH_3$.
47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R^{14} не является $-CH_3$.
48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
49. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 и R^4 представляют собой H .
51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 и R^6 представляют собой H .
54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 и R^6 представляют собой $-CH_3$.
55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 и R^6 связаны вместе, образуя кольцо.
56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
57. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой H .
58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой $-C(O)-O-CH_3$ или $-C(O)-CH_3$.

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^8 представляет собой C_{1-8} алкил, например C_{1-7} алкил, например C_{1-6} алкил, например C_{1-5} алкил, например C_{1-4} алкил, например C_{1-3} алкил, например C_{1-2} алкил, например C_1 алкил.
60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^8 представляет собой H.
61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 или R^6 связаны с R^7 или R^8 с образованием кольца, например, R^5 связан с R^7 .
62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 связан с R^7 с образованием четырех-, пяти- или шестичленного кольца.
63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 или R^4 связаны с R^5 или R^6 , образуя кольцо, например, R^3 связан с R^5 .
64. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R^3 связан с R^5 с образованием четырех- или пятичленного кольца.
65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 или R^4 связаны вместе с R^7 или R^8 , образуя кольцо, например, R^3 связан с R^7 .
66. Соединение для применения по любому из предыдущих пунктов, где R^3 связан с R^7 с образованием четырехчленного кольца.
67. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой -C(H) -.
68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{10} представляет собой H.
69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{10} представляет собой Cl.
70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{11} представляет собой F.
71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{12} представляет собой -CF₃.
72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{12} представляет собой -OCF₃.
73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{12} представляет собой Cl или Br.
74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^{11} представляет собой F и R^{12} представляет собой -CF₃.
75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой -C(H)-, R^{10} представляет собой H, R^{11} представляет собой F и R^{12} представляет собой -CF₃ или -OCF₃.
76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой -C(H)-, R^{10} представляет собой H, R^{11} представляет собой F и R^{12} представляет собой -CF₃.
77. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой -C(H)-, R^{10} представляет собой H, R^{11} представляет собой F и R^{12} представляет собой -OCF₃.

78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $-R^1-R^2$ не представляет собой $-CH_3$.
79. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором не более двух из R^{10} , R^{11} и R^{12} представляют собой H
80. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^{10} , R^{11} и R^{12} представляют собой H.
81. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где в случае, когда R^{11} и R^{12} представляют собой H, тогда R^{10} представляет собой галоген.
82. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где не более пяти из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой H.
83. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где, в случае, когда R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой H, тогда не более двух из R^{10} , R^{11} и R^{12} представляют собой H.
84. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение не выбрано из группы, состоящей из:
- N1-[1-(3-хлорфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;
 N1-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;
 N1-[1-(4-бромфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;
 N1-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина;
 N1-метил-N1-(1-фенилциклопропил)-1,2-этандиамина;
 N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;
 N-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-пирролидинамина;
 N-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-пирролидинамина;
 N-[1-(3-фторфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;
 N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-пирролидинамина;
 N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-азетидинамина;
 N-метил-N-(1-фенилциклопропил)-3-пиперидинамина;
 N-[1-(4-хлорфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина;
 N-[1-(3-хлорфенил)циклопропил]-N-метил-3-азетидинамина; и
 N1-[1-(3-бромфенил)циклопропил]-N1-метил-1,2-этандиамина.
85. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из группы, состоящей из:
- Метил N-(2-(диметиламино)этил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- Метил ((1-аминоциклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- Метил 3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилата;
- Метил азетидин-3-ил(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- N-(циклопропилметил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амина;
- Метил (2-аминоэтил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- N1-(циклопропилметил)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метил пропан-1,2-диамина;
- N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамида;
- N1-циклопропил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамина;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамата;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-бромфенил)циклопропил)карбамата;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамата;
- 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ола;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- 1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамата;
- N1-циклобутил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамина;
- Этил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
- Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата;
- N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (2-ацетиамидо-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамина;

Метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)карбамата;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

Метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата;

Метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-(гидроксиамино)-2-метилпропил)карбамата;

Этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида;

(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)метансульфонамида;

Этил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамата;

(R)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамата;

Изопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Циклопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метил пирролидин-2-ил)метил)карбамата;

N-((1-аминоциклопропил)метил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина;

Циклопропилметил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

N-((1-аминоциклопропил)метил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида;

Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

(1S,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамина;

(1R,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамина; и

Метил (S)-(азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата.

86. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из предшествующих пунктов.

87. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для применения в медицине.

88. Соединение по любому из пунктов 1-50 или фармацевтическая композиция по пункту 51 для применения при лечении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

89. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 88, где ВЗК представляет собой колит.
90. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 88, где ВЗК представляет собой язвенный колит.
91. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 88, где ВЗК представляет собой болезнь Крона.
92. Соединение по любому из пунктам 1-85 или фармацевтическая композиция по пункту 86 для применения при лечении наследственного ксероцитоза.
93. Соединение по любому из пунктов 1-85 или фармацевтическая композиция по пункту 86 для применения при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).
94. Способ лечения ВЗК, наследственного ксероцитоза или ОРДС, включающий введение соединения, определенного в любом из пунктов 1-85, или композиции в соответствии с пунктом 86 субъекту, нуждающемуся в этом.
95. Применение соединения, определенного в любом из пунктов 1-85, или композиции в соответствии с пунктом 86 при производстве лекарственного средства для лечения ВЗК, наследственного ксероцитоза или ОРДС.

ПРИМЕРЫ

Пример [1] - Метил N-(2-(диметиламино)этил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

Шаг 1

К раствору 4-фтор-3-(трифторметил)бензонитрила (105,75 ммоль) и изопропоксида титана (IV) (116,33 ммоль) в сухом диэтиловом эфире добавляли 3M раствор этилмагнийбромида в эфире (222,09 ммоль) при -78 °C. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 10 минут и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов. Затем добавляли диэтилэфират трифторида бора (211,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1,5 N раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подщелачивали 10 % раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией с применением нейтрального силикагеля в 10 % ТЭА в этилацетате: пет-эфир в качестве элюента с получением 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [1,1] (LCMS: МН +: 220,1) в качестве продукта.

Шаг 2

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] (0,2 г, 0,912 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2 ммоль), затем метилхлороформиат (0,122 г, 1,29 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией с применением этилацетата в гексанах в качестве элюента для получения метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [1.2] в виде грязно-белого твердого вещества (0,19 г, 75 %).

Шаг 3

К раствору метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [1.2] (0,08 г, 0,29 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли гидрид натрия (60 %, 0,016 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, затем добавляли 2-хлор-N,N-диметилэтан-1-амина гидрохлорид (0,037 г, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с применением этилацетата в гексане для получения метил (2-(диметиламино)этил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [1] в виде желтой камеди (0,012 г, 15 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,55 (bs, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 3,55 (bs, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 1,70 (bs, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,48-1,18 (m, 4H). HRMS рассчитано для: [C₁₆H₂₀F₄N₂O₂+H]⁺ 349.1534; найдено: 349,1526 (отклонение 2,3).

Пример [2] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

Шаг 1

К раствору трет-бутил (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (20 г, 105,7 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (55,4 г, 126,8 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и 10 % раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме,

получая сырой продукт, который очищали флэш-хроматографией, применяя этилацетат в пет-эфире в качестве растворителя, с получением трет-бутил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата [2.1] в виде белого твердого вещества (19,5 г, 99 %).

Шаг 2

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] (0,05 г, 0,22 ммоль) в IPA (5 мл) при 0 °С добавляли трет-бутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат [2.1] (0,029 г, 0,16 ммоль) и уксусную кислоту (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,016 г, 0,26 ммоль) при 0 °С, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и реакционную смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали соленым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали колоночной хроматографией, применяя EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамат [2.2] в виде бесцветной жидкости (0,03 г, 34 %, LCMS MH⁺ = 391,1).

Шаг 3

Процедура, примененная в примере [1], шаге 2, была адаптирована таким образом, чтобы 16 г трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2.2] реагировало с получением метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [2.3] (14 г, 76 %, LCMS MH⁺ = 449,2).

Шаг 4

К перемешиваемому раствору метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [2.3] (7,8 г, 17,4 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли диоксан · HCl (20 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток тритуровали в пентане с получением хлористоводородной соли метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [2] в виде грязно-белого твердого вещества (6,5 г, 97 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,53 (s, 2H), 7,42 (t, J = 10,40 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,32 (d, J = 16,80 Гц, 2H), 1,65 (bs, 4H), 1,31 (s, 2H), 0,93 (s, 6H). HRMS рассчитано для: [C₁₆H₂₀F₄N₂O₂ + H]⁺ 349,1534; найдено: 349,1521 (отклонение 3,7 ppm).

Пример [3] - Метил(((1-аминоциклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат.

Шаг 1

К раствору 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] (0,2 г, 0,91 ммоль) и 0,16 г трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)карбамата (0,16 г, 0,91 ммоль) в дихлорметане/изопропиловом спирте (3:2, 10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,38 г, 1,82 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали флэш-хроматографией, применяя этилацетат в пет-эфире в качестве системы растворителей, с получением трет-бутил(1-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)циклопропил)карбамата [3.1] в виде грязно-белого твердого вещества (0,11 г, 31 %, LCMS $MH^+ = 389,2$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, чтобы 0,11 г трет-бутил (1-(((1-метил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)циклопропил)карбамата [3.1] и 0,073 г метилхлорформиата реагировали с получением продукта метил ((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [3,2] в виде грязно-белого твердого вещества (0,1 г, 80 %, LCMS $MH^+ = 447,2$).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, чтобы 0,1 г метил ((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [3.2] реагировало с получением метил(((1-аминоциклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [3] в виде коричневого твердого вещества (0,055 г, 55 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,60-7,32 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,30-1,21. (m, 2H), 0,95-0,70 (m, 5H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_2+H]^+$ 347,1377; найдено: 347,1369 (отклонение 2,5 ppm).

Пример [4] - Метил 3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат

Шаг 1

Процедуре, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, чтобы 0,5 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина и 0,117 г трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата реагировали с получением продукта трет-бутил-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата [4,1] (0,39 г, неочищенный, LCMS MH^+ = 375,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, чтобы 0,3 г трет-бутил-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата [4.1] реагировало с получением продукта N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амина [4,2] (0,2 г, неочищенный, LCMS MH^+ = 275,1).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амина и 0,2 мл метилкарбонохлоридата реагировали с получением метилового эфира 3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилата [4] (0,045 г, 30 %). MS ($M+1$)⁺ = 391,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,45 (t, J = 8,80 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 5,20 Гц, 1H), 4,40 (q, J = 6,80 Гц, 1H), 4,20 -3,98 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 4H). HRMS рассчитано для: [C₁₇H₁₈F₄N₂O₄+H]⁺ 391,1275; найдено: 391,1264 (отклонение 2,8 частей на миллион).

Пример [5] - Метилазетидин-3-ил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, чтобы 0,3 г трет-бутил-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата [4.1] и 0,226 г метилкарбонохлоридата реагировали с получением продукта трет-бутил-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилата [5.1] (0,3 г, неочищенный, LCMS MH^+ = 433,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил 3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилата [5.1] вступали в реакцию, чтобы получить метил азетидин-3-ил(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат [5] (0,04 г, 40 %). MS ($M+1$)⁺ = 333,1. ¹H-

ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,27 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,80 Гц, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 4H). HRMS рассчитано для: [C₁₅H₁₆F₄N₂O₂+H]⁺ 333.1221; найдено: 333,1215 (отклонение 1,6 ppm).

Пример [6] - N-(циклопропилметил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амин

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил 3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата [4.1] и 0,274 г циклопропанкарбальдегида вступало в реакцию с получением продукта трет-бутил 3-((циклопропилметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата в виде бесцветной камеди (0,15 г, неочищенный, LCMS MH⁺ = 429,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил 3-((циклопропилметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)азетидин-1-карбоксилата [6. 1] вступало в реакцию с получением N-(циклопропилметил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амин [6] в виде бесцветной камеди (0,1 г, 87 %). MS (M+1)⁺ = 329,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8,80 Гц, 1H), 3,95-3,82 (m, 3H), 3,79 (t, J = 8. 00 Гц, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,17 (q, J = 42,00 Гц, 2H), 0,96 (q, J = 11,60 Гц, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,13 (q, J = 3,20 Гц, 2H). HRMS рассчитано для: [C₁₇H₂₀F₄N₂+H]⁺ 329.1635; найдено: 329,1624 (отклонение 3,3 ppm).

Пример [7] - Метил (2-аминоэтил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,4 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [1.1] и 0,29 г трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата вступало в реакцию с получением продукта трет-бутил (2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)этил)карбамата [7.1] в виде грязно-белого твердого вещества (0,4 г, 60 %, LCMS MH⁺ = 363,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,4 г трет-бутил (2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)этил)карбамата [7.1] и 0,32 г

метилхлороформата вступали в реакцию с получением продукта метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [7.2] в виде грязно-белого твердого вещества (0,4 г, неочищенного, LCMS $MH^+ = 421,2$).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,4 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [7.2] вступало в реакцию, чтобы получить метил (2-аминоэтил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат [7] в виде желтого масла (0,011 г, 04 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,4 (bs, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,25 (s, 4H). HRMS рассчитано для: $[C_{14}H_{16}F_4N_2O_2+H]^+$ 321.1221; найдено: 321,1217 (отклонение 1,1 ppm).

Пример [8] - N1-(циклопропилметил)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метил пропан-1,2-диамин

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,22 г трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метил пропан-2-ил)карбамата и 0,047 г циклопропанкарбальдегида вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (1-((циклопропилметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [8.1] в виде бесцветной камеди (0,2 г, 80 %, LCMS $MH^+ = 459,2$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил (1-((циклопропилметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [8.1] вступало в реакцию с получением N1-(циклопропилметил)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамина [8] в виде желтого масла (0,1 г, 66 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,70-7,60 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 40,00$ Гц, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,37 (d, $J = 6,80$ Гц, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 1,10-1,00 (m, 2H), 1,00-0,88 (m, 7H), 0,45 (q, $J = 1,20$ Гц, 2H), 0,07 (t, $J = 3,60$ Гц, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{24}F_4N_2+H]^+$ 345.1948; найдено: 345,1937 (отклонение 3,3 ppm).

Пример [9] - N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамид

Шаг 1

К перемешиваемому раствору трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2.2] (0,1 г,

0,256 ммоль) и DIPEA (0,09 мл, 0,512 ммоль) в DCM (5 мл) добавили циклопропанкарбонилхлорид (0,054 г, 0,512 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (1-(N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамидо)-2-метилпропан-2-ил)карбамат [9.1] в виде бесцветной жидкости (0,1 г, 80 %, LCMS MH⁺ = 445,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (1-(N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамидо)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [9.1] вступило в реакцию с получением неочищенного продукта, который был очищен с помощью HPLC с применением 0,2 % TFA в ацетонитриле для получения N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамидо [9] в виде соли TFA в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,08 г, 80 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,76 (s, 3H), 7,52 (t, J = 11,60 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 3,20, 8,40 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 60,00 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,15-1,95 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,22 (s, 4H), (s, 3H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,80-0,65 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 1H). HRMS рассчитано для: [C₁₈H₂₂F₄N₂O+H]⁺ 359.1741; найдено: 359,1733 (отклонение 2,2 ppm).

Пример [10] - N1-циклопропил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 1, адаптировали таким образом, что 1,5 г 3-(трифторметил)бензонитрила вступало в реакцию, чтобы получить 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [10.1] (0,5 г, 30 %, LCMS MH⁺ = 202,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,275 г 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [10.1] вступало в реакцию для получения трет-бутил (2-метил-1-((1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)пропан-2-ил)карбамата [10.2] в виде грязно-белого твердого вещества (0,37 г, 73 %, LCMS MH⁺ = 373,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,270 г трет-бутил (2-метил-1-((1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)пропан-2-ил)карбамата [2.2] реагировало с [(1-этоксциклопропил)окси]триметилсиланом для получения трет-бутил (1-(циклопропил(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [10.3] в виде грязно-белой камеди (0,1 г, 36 %, LCMS MH⁺ = 413,4).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,06 г трет-бутил(1-(циклопропил(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [10.3] вступило в реакцию, в результате которой получили N1-циклопропил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин [10] в виде грязно-белого твердого вещества (0,025 г, 50 %, LCMS MH⁺ = 313,2). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,88 (s, 2H), 7,71-7,59 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,25 (d, J = 5,68 Гц, 6H), 1,20-1,00 (m, 2H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,85-0,70 (m, 2H), 0,60-0,40 (m, 2H). HRMS рассчитано для: [C₁₇H₂₃F₃N₂+H]⁺ 313.1886; найдено: 313.1880 (отклонение 2,1 ppm).

Пример [11] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,5 г 3,5-дихлорбензонитрила вступали в реакцию, чтобы получить 1-(3,5-дихлорфенил)циклопропан-1-амин [11.1] (0,2 г, 34 %, LCMS MH⁺ = 203,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,2 г 1-(3,5-дихлорфенил)циклопропан-1-амина [11.1] и 0,18 г трет-бутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата [2.1] вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (1-((1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [11.2] в виде коричневой жидкости (0,2 г, 54 %, LCMS MH⁺ = 374,1).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил (1-((1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [11.2] вступало в реакцию, в результате которой получали продукт метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамат [11.3] в виде бесцветной жидкости (0,14 г, 60 %, LCMS MH⁺ = 432,2).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,14 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамата [11.3] вступало в реакцию, чтобы получить метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамат [11] в виде грязно-белого твердого вещества (0,037 г, 31 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,80 (bs, 3H), 7,48 (d, $J = 1,20$ Гц, 1H), 7,14 (bs, 1H), 3,65 (s, 3H), 3. 56 (d, $J = 2,40$ Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 1,45 (s, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,17 (bs, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 331.0975; найдено: 331,0966 (отклонение 2,7 ppm).

Пример [12] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-бромфенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 1, адаптировали таким образом, что 3 г 3-бромбензонитрила вступали в реакцию, чтобы получить 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амин [12.1] (1,3 г, 56 %, LCMS $\text{MH}^+ = 213,0$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 1 г 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-амина [12.1] и 0,97 г трет-бутил (2-метил-1-оксoproпан-2-ил)карбамата [2. 1] вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (1-((1-(3-бромфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2.2] в виде желтого твердого вещества (0,9 г, 67 %, LCMS $\text{MH}^+ = 384,2$).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,5 г трет-бутил (1-((1-(3-бромфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2. 2] вступало в реакцию с получением продукта метил (1-(3-бромфенил)циклопропил)(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)карбамата в виде бесцветной жидкости (0,4 г, 69 %, LCMS $\text{MH}^+ = 442,1$).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г метил (1-(3-бромфенил)циклопропил)(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)карбамата [12. 3] вступило в реакцию, в результате которой метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-бромфенил)циклопропил)карбамат [12] в виде соли TFA (соединение было очищено методом предварительной HPLC с применением 0,1 % TFA в ACN) в виде белого твердого вещества (0,02 г, 26 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,67 (bs, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,27 (t, $J = 10,40$ Гц, 2H), 7,10 (bs, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,52-3,37 (m, 2H),

1,50-1,20 (m, 4H), 1,15 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{21}BrN_2O_2+H]^+$ 341.0859; 343.0839; найдено: 341.0847; 343.0828 (отклонение 3,5; 3,3 ppm).

Пример [13] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 1, адаптировали таким образом, что 1 г 3-бромбензонитрила вступал в реакцию с 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-амином [13.1] (0,4 г, 32 %, LCMS MH^+ = 168,5).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,4 г 1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-амина [13.1] и 0,49 г трет-бутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата [2.1] вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (1-((1-(3-хлорфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [13.2] в виде коричневой жидкости (0,25 г, 31 %, LCMS MH^+ = 339,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил (1-((1-(3-хлорфенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [13.2] вступало в реакцию с метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбаматом [13.3] в виде бесцветной жидкости (0,17 г, 72 %, LCMS MH^+ = 397,1).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,17 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамата [13.3] вступал в реакцию с получением метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамата [13] в виде соли TFA (соединение очищали методом препаративной HPLC с применением 0,1 % TFA в ACN) в виде бесцветной камеди (0,1 г, 78 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,59 (s, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,33 (bs, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (bs, 2H), 1,35 (s, 4H), 1,15 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{21}ClN_2O_2+H]^+$ 297,1364; найдено: 297,1257 (отклонение 2,5 ppm).

Пример [14] - 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метил пропан-2-ол

Шаг 1

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] (1,5 г, 6,84 ммоль) и 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновой кислоты (1.23 г, 6,15 ммоль) в DMF добавили $Natu$ (3,12 г, 8,21 ммоль), затем DIPEA (2,2 г, 17,10

ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с применением этилацетата в пет-эфире в качестве элюента для получения трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [14. 1] в виде бесцветной камеди (2,3 г, 85 %, LCMS MH⁺ = 403,3).

Шаг 2

К раствору трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [14.1] (2,3 г, 5,72 ммоль) в тетрагидрофуране при 0 °С добавили комплекс боран-диметилсульфид (1,8 г, 22,86 ммоль), и реакция протекала при 70 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили метанолом при 0 °С до прекращения шипения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией с применением этилацетата в пет-эфире в качестве растворителя с получением трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14.2] в виде бесцветной жидкости (1,45 г, 55 %, LCMS M⁺ = 389,4).

Шаг 3

К раствору трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14.2] (0,3 г, 0,77 ммоль) и карбоната калия (0,32 г, 2,31 ммоль) в ацетонитриле добавляли метилбромоацетат (0,35 г, 2,31 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии с применением этилацетата в пет-эфире в качестве растворителя с получением трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14. 3] в виде бесцветной жидкости (0,25 г, 70 %, LCMS MH⁺ = 461,2).

Шаг 4

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14.3] (0,2 г, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С добавляли метилмагния бромид (0,21 г, 1,74 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом, промывали водой и соляным раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с применением этилацетата/гексана в качестве элюента с получением трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14.4] в виде бесцветной камеди (0,15 г, 75 %, LCMS $MH^+ = 461,2$).

Шаг 5

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,12 г трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14.4] вступало в реакцию с получением 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метил пропан-2-ола [14] в виде грязно-белого твердого вещества (0,06 г, 66 %, LCMS $MH^+ = 361,2$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,07 (q, $J = 62,80$ Гц, 1H), 3,45 (q, $J = 32,80$ Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,58-1,87 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 2H), 1,20 (s, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{24}F_4N_2O+H]^+$ 361.1898; найдено: 361.1889 (отклонение 2,4 ppm).

Пример [15] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,4 г 1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [10.1] и 0,52 г трет-бутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата вступали в реакцию, чтобы получить продукт трет-бутил (2-метил-1-((1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)пропан-2-ил)карбамат [15.1] (0,35 г, 69 %, LCMS $MH^+ = 373,3$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (2-метил-1-((1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)пропан-2-

ил)карбамата [15.1] вступало в реакцию с получением продукта метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [15.2] в виде бесцветной жидкости (0,2 г, 57 %, LCMS MH^+ = 431,4).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,2 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [15.2] вступали в реакцию, чтобы получить метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат [15] в виде грязно-белого твердого вещества (0,03 г, 20 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,85 (bs, 2H), 7,57 (t, J = 5,20 Гц, 2H), 7,40 (bs, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 1,50 (bs, 2H), 1,37 (bs, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,18 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{21}F_3N_2O_2+H]^+$ 331.1628; найдено: 331.1620 (отклонение 2,5 ppm).

Пример [16] - 1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,09 г 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ола [14] подвергали реакции, чтобы получить 1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ол [16] в виде бесцветной камеди (0,02 г, 21 %, LCMS MH^+ = 375,2). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,46-7,43 (m, 2H), 7,14 (t, J = 9,20 Гц, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,65 (d, J = 13,20 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 3H), 1,90-1,30 (m, 3H), 1,08-0,80 (m, 1H), 0,30-0,20 (m, 1H). HRMS рассчитано для: $[C_{19}H_{26}F_4N_2O+H]^+$ 375.2054; найдено: 375,2044 (отклонение 2,6 ppm).

Пример [17] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,054 г 1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропан-1-амина [36.6] вступало в реакцию с получением трет-бутил (1-((1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [17.1] в виде грязно-белого твердого вещества (0,052 г, 54 %, LCMS MH^+ = 392,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,05 г трет-бутил (1-((1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [17.1] вступало в реакцию, в результате которой получали метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамат [17.2] в виде грязно-белого твердого вещества (0,042 г, 73 %, LCMS MH^+ = 450,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,04 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамата вступали в реакцию, чтобы получить метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамат [17] в виде грязно-белого твердого вещества (0,021 г, 61 %, LCMS MH^+ = 350,2). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,81 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,26-3,25 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 4H), 1,24-1,21 (m, 6H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{19}F_4N_3O_2+H]^+$ 350.1486; найдено: 350,1483 (отклонение 0,9 ppm).

Пример [18] - N1-циклобутил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин

К перемешиваемому раствору 2-(циклобутил(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)ацетонитрила [82] (0,25 г, 0,85 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (0,26 мл, 0,85 ммоль) при -40 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Раствор бромида метилмагния (7,2 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали DCM (3 x 50 мл). Объединенную органику концентрировали *in vacuo* и очищали флэш-колоночной хроматографией с применением 15 % EtOAc/пет-эфира в качестве элюента, чтобы получить N1-циклобутил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамин [18] в виде коричневатой камеди (0,05 г, 18 %, LCMS MH^+ = 327,1) 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,60-7,54 (m, 5H), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,99-1,93 (m, 4H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 5H), 1,10-1,07 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{25}F_3N_2+H]^+$ 327.2042; найдено: 327,2036 (отклонение 2,2 ppm).

Пример [19] - Этил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2. 2] реагировало с этилхлороформатом, чтобы получить этил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат [19.1] в виде бесцветной жидкости (0,14 г, 79 % LCMS MH⁺ = 463,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г этил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [19.1] вступало в реакцию с получением этил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [19] в виде грязно-белого твердого вещества (0,062 г, 72 %, LCMS MH⁺ = 363,2). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,77 (bs, 3H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,55 (bs, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,35 (bs, 2H), 2,00-1,50 (m, 6H), 1,50-1,10 (m, 3H). HRMS рассчитано для: [C₁₇H₂₂F₄N₂O₂+H]⁺ 363.1690; найдено: 363.1686 (отклонение 1,1 ppm).

Пример [20] - Метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,25 г 1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-амина [9.1] и 0,19 г трет-бутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата [2.1] вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [20.1] в виде коричневой камеди (0,26 г, 60 %, LCMS MH⁺ = 407,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,26 г трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [20. 1] вступало в реакцию с получением продукта метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамат [20.2] в виде бесцветной жидкости (0,18 г, 60 %, LCMS MH⁺ = 465,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,18 г метил (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата [20. 2] вступало в реакцию с получением метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-

(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата [20] в виде грязно-белого твердого вещества (0,1 г, 71 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,68 (bs, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28 (bs, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (bs, 2H), 1,41 (bs, 2H), 1,25 (bs, 2H), 1,12 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ 365.1483; найдено: 365,1473 (отклонение 2,6 ppm).

Пример [21] - N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамид

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [2.2] реагировало с 0,26 г дихлорида сульфурита для получения трет-бутил (1-(N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [21.1] (0,12 г, 33 %, LCMS MH^+ = 469,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,12 г трет-бутил (1-(N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)-2-метилпропан-2-ил)карбамата [21.1] вступало в реакцию с получением N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида [21] в виде грязно-белого твердого вещества (0,048 г, 50 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,77 (dd, J = 2,40, 6,40 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,36 (d, J = 1,20 Гц, 2H), 0,98 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 369.1254; найдено: 369,1242 (отклонение 3,2 ppm).

Пример [22] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 1, адаптировали таким образом, что 2 г трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата вступало в реакцию, чтобы получить трет-бутил (2R)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат [22.1] в виде бледно-желтой жидкости (1,5 г (неочищенный), 79 %).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 1,5 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] реагировало с трет-бутил (2R)-2-формилпирролидин-1-карбоксилатом [22.1] для получения трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветной жидкости (1,3 г, 48 %, LCMS MH^+ = 403,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [22.2] и 0,09 г метилхлороформата вступали в реакцию, в результате которой получали трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат [22.3] в виде бесцветной камеди (0,13 г, 52 %, LCMS MH^+ = 361,4 (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 4

К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [22.3] (0,12 г, 0,26 ммоль) в DCM добавили газообразную HCl в диэтиловом эфире при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали тритированием в диэтиловом эфире для получения метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [22] (соль HCl) в виде белого твердого вещества (0,1 г, 97 %, LCMS MH^+ = 361,2). 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,30-9,00 (bs, 1H), 8,60-8,20 (bs, 1H), 7,54-7,38 (m, 3H), 3,76-0,75 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 361,1534; найдено: 361,1521 (отклонение 3,6 ppm).

Пример [23] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 1, адаптировали таким образом, что 3 г трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата вступало в реакцию, чтобы получить трет-бутил (2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат [23.1] в виде бледно-желтой жидкости (2 г (неочищенный), 62 %).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 1 г 1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]циклопропан-1-амин [1.1] реагировал с трет-бутил (2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилатом [23.1] для получения трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] (1,2 г, 66 %, LCMS MH^+ = 403,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 1 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23. 2] и 0,21 г метилхороформата вступали в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (0,25 г, 73 %, LCMS MH^+ = 461,2). Пример [2], шаг 2 адаптировали таким образом, что 1 г 1-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил] циклопропан-1-амина [1.1] реагировал с трет-бутил (2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилатом [23.1] для получения трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] (1,2 г, 66 %, LCMS MH^+ = 403,2).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,12 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23. 3] вступало в реакцию с получением метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [23] (соль HCl) в виде грязно-белого твердого вещества (0,09 г, 90 %, LCMS MH^+ = 361,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,60-9,40 (bs, 1H), 9,00-8,20 (bs, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 3,73-3,60 (m, 6H), 3,23-3,07 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 3H), 1,36-1,29 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 361.1534; найдено: 361.1524 (отклонение 2,6 ppm).

Пример [24] - Метил (2-ацетамидо-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,1 г метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [2] и 0,022 г хлористого ацетила вступали в реакцию, чтобы получить метил (2-ацетамидо-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат [24] в виде бесцветной камеди (0,034 г, 30 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,53-7,38 (m, 2H), 7,30 (bs, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (bs, 2H), 1,30 (bs, 2H), 1,14 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; найдено: 391.1637 (отклонение 0,7 ppm).

Пример [25] - N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамин

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (1-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-

метилпропан-2-ил)карбамата [2.2] вступало в реакцию с получением N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамина [25] в виде бесцветной камеди (0,05 г, 67 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,74 (dd, $J = 2,00, 7,00$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 2,59 (bs, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,40 (bs, 2H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,93 (s, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2+\text{H}]^+$ 290,1479; найдено: 291,1467 (отклонение 4,1 ppm).

Пример [26] - Метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,45 г трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [14. 2] вступало в реакцию, в результате которой получали трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат [26.1] в виде бесцветной камеди (0,125 г, 25 %, LCMS $\text{MH}^+ = 447,1$).

Шаг 2

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [26.1] (0,25 г, 0,56 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0 °C добавили трифторуксусную кислоту (4 мл, 52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC для получения метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [26] трифторацетатной соли в виде белого твердого вещества (0,035 г, 19 %, LCMS $\text{MH}^+ = 347,1$). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,58 (bs, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,43 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 4H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 347.1377; найдено: 347,1374 (отклонение 0,9 ppm).

Пример [27] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,08 г метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [23] подвергали реакции для получения метил (S)-(1-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата [27] в виде бесцветной камеди (0,055 г, 73 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,49-7,42 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,23-1,61 (m, 8H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 375.1690; найдено: 375,1683 (отклонение 1,8 ppm).

Пример [28] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,3 г 1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-амина [9.1] вступало в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [28.1] в виде бледно-коричневой камеди (0,3 г, 54 %, LCMS MH^+ = 419,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [28. 1] вступало в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [28.2] в виде бесцветной камеди (0,3 г, 85 %, LCMS MH^+ = 477,1).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [28. 2] вступало в реакцию с получением метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [28] в виде белого твердого вещества (0,65 г, 60 %, LCMS MH^+ = 377,1). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,20 (bs, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,25 (bs, 2H), 3,69 (bs, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,05-1,45 (m, 1H), 1,95-1,28 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,35 (bs, 1H), 1,25 (bs, 1H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ 377.1483; найдено: 377.1476 (отклонение 1,8 ppm).

Пример [29] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [3], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,4 г 1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-амина [9.1] вступали в реакцию, чтобы получить трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат [29.1] в виде бесцветной жидкости (0,35 г, 49 %, LCMS MH^+ = 419,1).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,35 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [29. 1] вступало в реакцию с получением трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [29.2] в виде бледно-коричневой камеди (0,2 г, 50 %, LCMS MH^+ = 477,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [29. 2] вступало в реакцию с получением метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [29] (соль HCl) в виде белого твердого вещества (0,05 г, 58 %, LCMS MH^+ = 377,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,15 (bs, 1H), 8,25 (bs, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,13 (bs, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3. 64 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,05-1,78 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; найдено: 377.1472 (отклонение 2,9 ppm).

Пример [30] - Метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,19 г метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [26] вступало в реакцию, чтобы получить метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)карбамат [30] в виде бесцветной камеди (0,02 г, 10 %, LCMS MH^+ = 361,1). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45-3. 25 (m, 3H), 2,64 (bs, 1H), 2,20 (bs, 3H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,44 (bs, 1H), 1,30-1,18 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 361.1534; найдено: 361,1528 (отклонение 1,7 ppm).

Пример [31] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,02 г метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [22] подвергали реакции для получения метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата [31] в виде бесцветной камеди (0,013 г, 62 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,60-7,30 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 4H). HRMS рассчитано для: [C₁₈H₂₂F₄N₂O₃+H]⁺ 375.1690; найдено: 375,1679 (отклонение 3,1 ppm).

Пример [32] - Метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [14], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,6 г 1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропан-1-амина [9. 1] вступало в реакцию с трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [32.1] в виде бесцветной камеди (0,6 г, 56 %, LCMS MH⁺ = 419,2).

Шаг 2

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [32.1] (0,6 г, 1,43 ммоль) в сухом THF (3 мл) добавляли диметилсульфидный комплекс борана (0,46 г, 5,74 ммоль) по каплям в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, затем нагревали до 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очищали флэш-колоночной хроматографией с применением этилацетата/гексана в качестве элюента для получения трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [32. 2] в виде бесцветной камеди (0,2 г, 34 %, LCMS MH⁺ = 405,1).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-

(трифторметокси)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [32. 2] вступал в реакцию, в результате которой получали трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат [32.3] в виде бесцветной камеди (0,2 г, 87 %, LCMS MH^+ = 463,2).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [26], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил 2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [32.3] вступало в реакцию с получением метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата [32] в виде бесцветной камеди (0,055 г, 35 %, LCMS MH^+ = 463,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,42 (t, J = 10,40 Гц, 1H), 7,30-7,05 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,08-1,80 (m, 3H), 1,50-1,28 (m, 2H), 1,23 (s, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_3+H]^+$ 363.1326; найдено: 363,1321 (отклонение 1,4 ppm).

Пример [33] - Метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-(гидроксиамино)-2-метилпропил)карбамат

Шаг 1

К перемешиваемому раствору метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [2] (0,25 г, 0,717 ммоль) в DMF (5 мл) при 0 °С добавили пероксид бензоила (0,26 г, 1,076 ммоль) и фосфат калия (0,146 г, 1,076 ммоль). Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом (2*25 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с применением 15 % этилацетата в гексане в качестве элюента для получения метил (2-((бензоилокси)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [33.1] в виде грязно-белого твердого вещества (0,18 г, 54 %).

Шаг 2

К перемешиваемому раствору метил (2-((бензоилокси)амино)-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата [33.1] (0,16 г, 0,341 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили моногидрат гидразина (3 мл г, 61,72 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2*25 мл), объединенный органический слой

сушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC для получения метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-(гидроксиамино)-2-метилпропил)карбамата [33] в виде грязно-белого твердого вещества (15,7 мг, 13 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,50 (bs, 1H), 7,42 (t, J = 8,80 Гц, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,05 (bs, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,22-1,24 (m, 2H), 0,85 (d, J = 10,40 Гц, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ 365.1483; найдено: 365,1478 (отклонение 1,3 ppm).

Пример [34] - Этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] вступал в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((этоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [34.1] в виде бесцветной камеди (0,16 г, 55 %, LCMS MH^+ = 375,2 (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,14 г трет-бутил (S)-2-(((этоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата вступали в реакцию, чтобы получить этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат [34] в виде белого твердого вещества (0,1 г, 83 %). $\text{MS} (\text{M}+1)^+$ = 375,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,40-9,05 (bs, 1H), 8,60-8,20 (bs, 1H), 7,65-7,52 (m, 1H), 7,49 (t, J = 9,20 Гц, 2H), 4,11 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,05-1,60 (m, 3H), 1,65-1,40 (m, 3H), 1,40-1,10 (m, 5H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 375.1690; найдено: 375,1686 (отклонение 1,2 ppm).

Пример [35] - Этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,1 г этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [34] подвергали реакции, чтобы получить этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат [35] в виде бесцветной камеди (0,075 г, 80 %, LCMS MH^+ = 389,1). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,52 (d, J = 5,20 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 8,80 Гц, 1H), 4,08 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 3,30 (d, J =

6,00 Гц, 2H), 2. 90 (q, J = 4,80 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (q, J = 8,40 Гц, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 4H), 1,16 (t, J = 6,80 Гц, 3H). HRMS рассчитано для: $[C_{19}H_{24}F_4N_2O_2+H]^+$ 389.1847; найдено: 389,1843 (отклонение 1,0 ppm).

Пример [36] -(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамид

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,8 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] и 0,69 г метансульфонилхлорида вступали в реакцию с получением продукта трет-бутил (S)-2-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата [36.1] в виде бесцветной камеди (0,4 г, 42 %).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,4 г трет-бутил (S)-2-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата [36.1] вступал в реакцию с получением (S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида [36] в виде грязно-белого твердого вещества (0,28 г, 80 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,50-9,25 (s, 1H), 8,95-8,65 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,80 Гц, 1H), 3,80-3,55 (m, 3H), 3,35-3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10-1,65 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 3H), 1,35-1,26 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 381.1254; найдено: 381.1250 (отклонение 1,3 ppm).

Пример [37] -(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)метансульфонамид

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,12 г (S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида [36] подвергали реакции, чтобы получить (S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)метансульфонамид [37] в виде бесцветной камеди (0,08 г, 67 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,69 (dd, J = 2,12, 6,68 Гц, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,47 (t, J = 9,04 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 40,00, Гц, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,45-1,20 (m, 2H).

HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 395.1411; найдено: 395.1406 (отклонение 1,3 ppm).

Пример [38] - Этил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [22.2] и 0,07 г этилхлороформата вступали в реакцию, в результате которой получали трет-бутил (R)-2-(((этоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат [38.1] в виде бесцветной камеди (0,14 г, 48 %, LCMS MH^+ = 375,1 (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,13 г трет-бутил (R)-2-(((этоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата вступали в реакцию, чтобы получить этил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат [38] (соль HCl) в виде белого твердого вещества (0,115 г, 99 %, LCMS MH^+ = 375,1). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,30-9,10 (bs, 1H), 8,60-8,20 (bs, 1H), 7,58-7,46 (m, 3H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,30-3,18 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 3H), 1,35-1,07 (m, 5H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; найдено: 375,1688 (отклонение 0,5 ppm).

Пример [39] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамат

Шаг 1

К охлажденному льдом раствору (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты (0,37 г, 1,642 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,76 мл, 5,474 ммоль) и затем раствором пропилфосфонового ангидрида (2,61 г, 4,106 ммоль) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин, затем добавили 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [1.1] (0,3 г, 1,368 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь промыли водой и экстрагировали этилацетатом (2*80 мл). Объединенный органический слой промыли 10 % раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и

сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить трет-бутил (S)-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилат [39.1] в виде желтой жидкости (0,55 г, 93 %, LCMS MH^+ = 433,1).

Шаг 2

К охлажденному раствору трет-бутил (S)-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилата [39.1] (0,55 г, 1,271 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли по каплям в атмосфере азота диметилсульфидный комплекс борана (9,6 мл, 2,543 ммоль). Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали метанолом и выдерживали в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (2*100 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (3R)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат [39. 2] в виде бесцветной камеди (0,28 г, 52 %, LCMS MH^+ = 419,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (3R)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата [39. 2] вступало в реакцию с получением продукта трет-бутил (R)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата в виде бесцветной камеди (0,2 г, 71 %, LCMS MH^+ = 477,2).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,2 г трет-бутил (R)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата [39.3] вступало в реакцию с получением метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата [39] в виде белого твердого вещества (0,15 г, 88 %, LCMS MH^+ = 377,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,11 (bs, 1H), 7,70-7,30 (m, 3H), 3,85 (d, J = 11,20 Гц, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3. 63 (bs, 3H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,24 (d, J = 32,00 Гц, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,53 (bs, 2H), 1,50-1,20 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; найдено: 377.1475 (отклонение 2,1 ppm).

Пример [40] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,1 г метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата [39] подвергали реакции, чтобы получить метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамат [40] в виде бесцветной камеди (0,08 г, 85 %, LCMS $MH^+ = 391,2$). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,54-7,44 (m, 3H), 3,61-3,58 (m, 3H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 5H), 1,46-1,25 (m, 4H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; найдено: 391.1633 (отклонение 1,7 ppm).

Пример [41] - (R)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамид

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата и 0,11 г метансульфонилхлорида вступали в реакцию с получением трет-бутил (R)-2-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата [41.1] в виде бесцветной камеди (0,16 г, 34 %, LCMS $MH^+ = 381,1$ (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил (R)-2-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилата [41.1] вступал в реакцию с получением (R)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида [41] (соль HCl) в виде грязно-белого твердого вещества (0,11 г, 84 %, LCMS $MH^+ = 381,1$). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,27 (bs, 1H), 8,67 (bs, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,52 (t, J = 9,60 Гц, 2H), 3,65-3,56 (m, 3H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,30 (bs, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{20}F_4N_2O_2S+H]^+$ 381.1254; найдено: 381.1251 (отклонение 0,7 ppm).

Пример [42] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,8 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] реагировало с трет-бутил (3R)-3-формилморфолин-4-карбоксилатом для получения трет-бутил (S)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата [42.1] в виде бесцветной камеди (0,9 г, 59 %, LCMS MH^+ = 419,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (S)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата [42. 1] вступало в реакцию, в результате которой получали трет-бутил(S)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат [42.2] в виде бесцветной камеди (0,17 г, 50 %, LCMS MH^+ = 377,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,17 г трет-бутил (S)-3-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилата [42.2] вступало в реакцию с получением метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата [42] в виде белого твердого вещества (0,135 г, 92 %, LCMS MH^+ = 377,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,15 (bs, 2H), 7,50-7,37 (m, 3H), 3,86 (d, J = 11,60 Гц, 2H), 3,75-3,40 (m, 8H), 3,25 (d, J = 40,00 Гц, 1H), 3,12-2,95 (m, 1H), 1,57 (bs, 2H), 1,31-1,23 (m, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{17}H_{20}F_4N_2O_3+H]^+$ 377.1483; найдено: 377.1476 (отклонение 1,9 ppm).

Пример [43] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамат

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,1 г метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата [42] подвергали реакции, чтобы получить метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамат [43] в виде белого твердого вещества (0,075 г, 80 %, LCMS MH^+ = 391,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,52-7,42 (m, 3H), 3,70-3,55 (m, 5H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 1H), 3,00-3,02 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,55-1,33 (m, 4H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{22}F_4N_2O_3+H]^+$ 391.1639; найдено: 391.1633 (отклонение 1,7 ppm).

Пример [44] - Изопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [45], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] и 0,67 г изопропилхлороформата вступали в реакцию, в результате которой получали трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(изопропоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат [44.1] в виде бесцветной жидкости (0,1 г, 83 %).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [26], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(изопропоксикарбонил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [44.1] вступало в реакцию с получением изопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [44] в виде бледно-желтой жидкости (0,07 г, 88 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,45 (bs, 1H), 7,57 (d, J = 2,64 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,24 Гц, 2H), 4,83 (t, J = 6,24 Гц, 1H), 3,70-3.48 (m, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,99 (bs, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 6H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 389.1847; найдено: 389,1838 (отклонение 2,3 ppm).

Пример [45] - Циклопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] (0,15 г, 0,37 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавили карбонат цезия (0,36 г, 1,12 ммоль) и циклопропанхлорформиат (0,09 г, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, фильтровали и концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали флэш-колоночной хроматографией с применением этилацетата в пет-эфире в качестве элюента для получения трет-бутил (S)-2-(((циклопропоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [45.1] в виде бесцветной жидкости (0,16 г, 89 %, LCMS MH^+ = 387,1 (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [26], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,16 г трет-бутил (S)-2-(((циклопропоксикарбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [45.1]

вступал в реакцию с получением циклопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [45] в виде желтой жидкости (0,1 г, 83 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 7,43-7,41 (m, 3H), 3,50-3,00 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,40-1,10 (m, 5H), 0,80-0,30 (m, 4H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 387.1690; найдено: 387.1688 (отклонение 0,5 ppm).

Пример [46] - Метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метил пирролидин-2-ил)метил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,7 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] и трет-бутил (2R)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата вступали в реакцию, чтобы получить трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат [46.1] в виде бесцветной жидкости (0,68 г, 51 %, LCMS $\text{MH}^+ = 417,2$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,5 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [46.1] вступало в реакцию с получением трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [46.2] в виде коричневой жидкости (0,13 г, 22 %, LCMS $\text{MH}^+ = 375,1$ (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил (R)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [46.2] вступало в реакцию с получением метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата [46] в виде бесцветной камеди (0,125 г, 96 %, LCMS $\text{MH}^+ = 375,4$). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 8,64 (bs, 1H), 8,40 (bs, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,68 (bs, 3H), 3.60 (bs, 1H), 3.24-3.22 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.95 (bs, 3H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.10 (bs, 2H). HRMS рассчитано для: $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$ 375.1690; найдено: 375,1684 (отклонение 1,8 ppm).

Пример [47] - N-((1-аминоциклопропил)метил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (1-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)циклопропил)карбамата [3. 1] вступило в реакцию, в результате которой был получен N-((1-аминоциклопропил)метил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амин [47] в виде белого твердого вещества (0,08 г, 96 %, LCMS MH^+ = 288,1). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,60-10,20 (m, 2H), 8,90-8,65 (m, 2H), 8,20-7,90 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 2H), 1,14-0,80 (m, 4H). HRMS рассчитано для: $[C_{14}H_{16}F_4N_2+H]^+$ 289,1322; найдено: 289,1310 (отклонение 4,2 ppm).

Пример [48] - Циклопропилметил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [45], шаге 1, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [23.2] и 0,125 г циклопропилметилхлороформата вступало в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((циклопропилметокси)карбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [48.1] (0,25 г, 80 %).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [26], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,12 г трет-бутил (S)-2-(((циклопропилметокси)карбонил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата [48.1] вступало в реакцию с получением циклопропилметил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата [48] в виде желтой жидкости (0,085 г, 88 %). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,52-7,43 (m, 3H), 3,87 (d, J = 7,00 Гц, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,00-2,53 (m, 2H), 4,80-1,55 (m, 4H), 1,45-1,20 (m, 4H), 1,00 (s, 1H), 0,45 (s, 2H), 0,20 (s, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{20}H_{24}F_4N_2O_2+H]^+$ 401.1847; найдено: 401,1845 (отклонение 0,3 ppm).

Пример [49] - N-((1-аминоциклопропил)метил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамид

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (1-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)циклопропил)карбамата [3.1] и 0,13 г

метансульфонилхлорида вступало в реакцию с получением трет-бутил (1-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)циклопропил)карбамата [49.1] в виде белого твердого вещества (0,3 г, 83 %, LCMS $MH^+ = 367,2$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,1 г трет-бутил (1-((N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метилсульфонамидо)метил)циклопропил)карбамата [49.1] вступало в реакцию с получением N-((1-аминоциклопропил)метил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида [49] в виде белого твердого вещества (0,08 г, 93 %, LCMS $MH^+ = 367,2$). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,41 (bs, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 4,96$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 8,80$ Гц, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,67 (bs, 2H), 1,33 (s, 2H), 0,92 (d, $J = 44,32$ Гц, 4H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{18}F_4N_2O_2S+H]^+$ 367.1098; найдено: 367.1089 (отклонение 2,5 ppm).

Пример [50] - Метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,5 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] и трет-бутил (2S)-2-формил-2-метилпирролидин-1-карбоксилата вступало в реакцию, чтобы получить трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат [50.1] в виде бесцветной жидкости (0,65 г, 68 %, LCMS $MH^+ = 417,2$).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,4 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [50.1] вступало в реакцию с получением трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [50.2] в виде коричневой жидкости (0,32 г, 70 %, LCMS $MH^+ = 375,1$ (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,3 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата [50.2] вступало в реакцию с получением метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-

ил)метил)карбамата [50] в виде белого твердого вещества (0,25 г, 96 %, LCMS MH^+ = 375,0). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,70 (bs, 1H), 8,46 (bs, 1H), 7,52 (q, J = 9,68 Гц, 3H), 3,81 (t, J = 45,48 Гц, 4H), 3. 22 (d, J = 6,84 Гц, 2H), 1,95 (d, J = 8,36 Гц, 2H), 1,92 (d, J = 5,52 Гц, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (bs, 2H), 1,10 (s, 3H). HRMS рассчитано для: $[C_{18}H_{20}F_4N_2O_2+H]^+$ 375.1690; найдено: 375,1688 (отклонение 0,6 ppm).

Пример [51] -(1S,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамин

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [2], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,8 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1.1] и трет-бутил N-[(1S)-2-оксоциклопентил] карбамата вступало в реакцию с получением диастереомеров трет-бутил ((1S,2S)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)циклопентил)карбамата [51. 1] в виде желтой камеди (0,43 г, 58 %, LCMS MH^+ = 403,2) и трет-бутил ((1S,2R)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)циклопентил)карбамат [51.2] в виде белого твердого вещества (0,31 г, 42 %, LCMS MH^+ = 403,2).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,04 г трет-бутил ((1S,2S)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)циклопентил)карбамата [51. 1] вступало в реакцию с получением (1S,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопентан-1,2-диамина [51] в виде коричневой камеди (0,012 г, 35 %, LCMS MH^+ = 303,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,93 (t, J = 22,80 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 9,20 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 1,60 Гц, 2H), 3,40 (d, J = 6,80 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 1,20 Гц, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 5H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{18}F_4N_2+H]^+$ 303.1479; найдено: 303,1472 (отклонение 2,3 ppm).

Пример [52] -(1R,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамин

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [22], шаге 4, адаптировали таким образом, что 0,15 г трет-бутил ((1S,2R)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)циклопентил)карбамата [51. 2] вступало в реакцию с получением (1R,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопентан-1,2-диамина [52] в виде грязно-белого твердого вещества (0,112 г, 88 %, LCMS MH^+ = 303,2). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ

10,66 (bs, 1H), 8,80-8,30 (m, 1H), 8,30-7,60 (m, 3H), 7,70-7,45 (m, 1H), 7,39-7,14 (m, 1H), 4,50-3,80 (m, 2H), 3,80-3,55 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 6H), 1,50-1,05 (m, 5H). HRMS рассчитано для: $[C_{15}H_{18}F_4N_2+H]^+$ 303.1479; найдено: 303,1474 (отклонение 1,6 ppm).

Пример [53] - Метил (S)-(азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамаат

Шаг 1

Процедуру, примененную в примере [39], шаге 1, адаптировали таким образом, что 1,3 г 1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина [1. 1] вступало в реакцию с трет-бутил (S)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [53.1] в виде коричневой жидкости (2,2 г, 92 %, LCMS MH^+ = 303,1 (БОК-расщепленная масса)).

Шаг 2

Процедуру, примененную в примере [32], шаге 2, адаптировали таким образом, что 2,2 г трет-бутил (S)-2-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата [53. 1] вступало в реакцию, в результате которой получали трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат [53.2] в виде бесцветной жидкости (1,2 г, 57 %, LCMS MH^+ = 389,2).

Шаг 3

Процедуру, примененную в примере [1], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,25 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [53. 2] вступало в реакцию с трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата [53.3] в виде коричневой камеди (0,26 г, 92 %, LCMS MH^+ = 447,2).

Шаг 4

Процедуру, примененную в примере [26], шаге 2, адаптировали таким образом, что 0,5 г трет-бутил (S)-2-(((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)метил)азетидина [53. 3] вступало в реакцию с метил (S)-(азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамаатом [53] в виде коричневой жидкости (0,04 г, 11 %, LCMS MH^+ = 347,0). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,44-7,28 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,58-3,33 (m, 5H), 3,05 (s, 2H), 2,00 (t, J = 43,60 Гц, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,24 (s, 2H). HRMS рассчитано для: $[C_{16}H_{18}F_4N_2O_2+H]^+$ 347.1377; найдено: 347,1369 (отклонение 2,4 ppm).

Пример [54] - Растворимость соединений

Целью данного эксперимента было определение растворимости испытуемых соединений в 50 мМ фосфатного буфера с помощью HPLC.

Способы

Время инкубации	16 часов при ~ 25°C
pH буфера	50 мМ калийно-фосфатный буфер, pH 7,40
Инкубационная концентрация тестового соединения	1600 мкМ
Повторы	n равно 2
Анализ	HPLC
Стандартные соединения	Кофеин [растворимость (1400-1900 мкМ)], диэтилстильбэстрол [растворимость (0 мкМ)] и тамоксифен [растворимость (<20 мкМ)].
Результаты	Растворимость тестируемого соединения мг/мл

Получение фосфатного буфера (pH 7.4):

2,79 г K_2HPO_4 и 0,54 г KH_2PO_4 растворяли в 390 мл воды milliQ. pH отрегулировали до 7,4 с помощью 1 н. HCl/1N NaOH и конечный объем доводили до 400 мл водой milliQ.

Получение и разведение тестируемого соединения:

80 мМ основной массы тестируемых соединений получали в 100 % ДМСО. В случае, если соединения не растворялись или их количество было меньше, готовили 40/20/10 мМ растворы и применяли их в эксперименте.

Процедура анализа:

- 245 мкл 50 мМ фосфатного буфера, затем 5 мкл каждого тестового соединения/стандартов (80 мМ) в соответствующих позициях добавляли в 1,1 мл 96-луночного планшета.
- Контроль ДМСО готовили путем отбора 245 мкл 100 % ДМСО, затем 5 мкл каждого тестируемого соединения в соответствующих позициях и добавляли в 1,1 мл 96-луночного планшета.
- Планшет инкубировали с перемешиванием при 1600 об./мин в течение 16 часов при комнатной температуре (~23 °C).
- После инкубации образцы фильтровали с помощью пластин Millipore.

- Фильтраты анализировались методом HPLC-УФ.

Расчет растворимости:

Растворимость рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Растворимость (мкМ)} = \frac{(\text{Площадь пробы в буфере})}{(\text{Площадь пробы в ДМСО})} \times 1600$$

Результаты

Соединение	Измеренная растворимость в фосфатном буфере pH 7,4		Соединение	Измеренная растворимость в фосфатном буфере pH 7,4	
	(мг/мл)	(мкМ) (округлено)		(мг/мл)	(мкМ) (округлено)
[1]	0.5409	1600	[27]	0.5918	1600
[2]	0.5555	1600	[28]	0.6738	1600
[3]	0.5599	1600	[29]	0.6773	1600
[4]	0.0279	100	[30]	0.5984	1700
[6]	0.6792	1500	[31]	0.5575	1500
[8]	0.5109	1500	[32]	0.5578	1500
[9]	0.582	1200	[33]	0.1375	400
[10]	0.4809	1400	[34]	0.594	1400
[11]	0.5778	1600	[35]	0.5679	1500
[12]	0.3755	800	[36]	0.3218	800
[13]	0.6337	1500	[37]	0.621	1600
[14]	0.7554	1600	[38]	0.6157	1500
[15]	0.526	1400	[42]	0.6118	1500
[16]	0.5974	1600	[43]	0.5996	1500
[17]	0.5636	1500	[44]	0.6148	1600
[19]	0.607	1500	[45]	0.6009	1600
[20]	0.5836	1500	[46]	0.585	1400
[21]	0.5646	1500	[47]	0.4635	1400
[22]	0.6666	1700	[50]	0.5747	1400
[23]	0.653	1600	[51]	0.2392	700
[24]	0.5958	1500	[52]	0.4797	1400
[25]	0.4824	1700	[53]	0.5907	1700
[26]	0.6868	1500	NS6180	0.0009	2.8

Заключение

Показано, что тестируемые соединения имеют растворимость в фосфатном буфере с pH 7,4 от 400 до 1700 мкМ, тогда как NS6180 имеет растворимость 2,8 мкМ.

Пример [55] - Ингибирование $K_{Ca3.1}$

Анализ эритроцитов $K_{Ca3.1}$

Человеческую кровь брали у здоровых добровольцев в стандартном сосуде для отбора проб гепаринизированной крови (Vacutainer, Li/heparin, BD Bioscience, Плимут, Великобритания). Эритроциты упаковывали центрифугированием, а плазму и лейкоцитарную пленку удаляли аспирацией. Эритроциты трижды промывали экспериментальным солевым раствором, а затем хранили при 0 °С до применения. Аналогичным образом обрабатывали образцы крови мышей NMRI или крыс Wistar. Методологический принцип изложен в Macey et al. (1978) и далее описано в Strøbæk et al. (2013). Активацию каналов $K_{Ca3.1}$ эритроцитов получали путем добавления ионофора Ca^{2+} A23187, который вызывает синхронизированную гиперполяризацию, о которой сообщают как об опосредованном СССР (карбонилцианид-М-хлорфенилгидразон) сдвиге небуферированного внеклеточного pH суспензии эритроцитов. Стандартная процедура: 3 мл небуферированного экспериментального солевого раствора (в mM: 2 KCl, 154 NaCl, 0,05 $CaCl_2$) нагревали до 37 °С при перемешивании. Добавляли упакованные эритроциты (50 мкл, конечный цитокрит 1,5 %) и определяли внеклеточный pH (pH₀) с помощью пары электродов стекло/каломель (pHG200-8/REF200, Radiometer, Дания). Добавляли СССР (3 мкл, конечная концентрация 20 мкМ) с последующим изменением концентраций тестируемых соединений (константа концентрации ДМСО). После стабилизации pH на уровне ~7,2 добавляли A23187 (3 мкл, конечная концентрация 0,33 мкМ) для начала эксперимента. После достижения пика гиперполяризации определяли внутриклеточный pH (постоянный pH_i во время эксперимента) путем гемолиза эритроцитов путем добавления 100 мкл Triton-X100.

Мембранный потенциал эритроцитов, V_m , рассчитывался согласно:

$$V_m = -61.5 \text{ мВ} \times (\text{pH}_0 - \text{pH}_i),$$

а доля оставшейся Ca^{2+} -активированной K^+ -проводимости при концентрации S блокатора, $fGK(S)$, рассчитывалась по формуле

$$fGK(S) = \frac{(V_m(0) - E_K) \times (E_{Cl} - V_m(S))}{(E_{Cl} - V_m(0)) \times (V_m(S) - E_K)},$$

где K^+ равновесный потенциал $E_K = -107$ мВ, Cl^- равновесный потенциал $E_{Cl} = -12$ мВ, а $V_m(0)$ и $V_m(S)$ представляют собой пиковые гиперполяризации в контроле и в присутствии концентрации S блокатора соответственно.

Значения IC_{50} для соединений рассчитывали по графику зависимости $fG_K(C)$ от C путем подгонки к уравнению Хилла, применяя специальную программу, написанную в программном обеспечении IGOR-Pro (WaveMetrics, Lake Oswego, OR, USA). Все значения IC_{50} приведены в мкМ.

Результаты

Соединение	К эритроцитов (in vitro) Человек IC_{50} (мкМ)	Соединение	К эритроцитов (in vitro) Человек IC_{50} (мкМ)
[1]	0,33	[28]	0,087
[2]	0,086	[29]	0,33
[3]	0,16	[30]	0,17
[4]	0,071	[31]	0,081
[5]	0,31	[32]	0,27
[6]	0,19	[33]	0,12
[7]	0,48	[34]	0,052
[8]	0,014	[35]	0,11
[9]	0,35	[36]	0,32
[10]	0,024	[37]	0,14
[11]	0,3	[38]	0,12
[12]	0,4	[39]	0,42
[13]	0,44	[40]	0,27
[14]	0,25	[41]	0,38
[15]	0,14	[42]	0,34
[16]	0,4	[43]	0,29
[17]	0,4	[44]	0,2
[18]	0,018	[45]	0,18
[19]	0,047	[46]	0,1
[20]	0,092	[47]	0,22
[21]	0,075	[48]	0,23
[22]	0,21	[49]	0,39
[23]	0,12	[50]	0,15
[24]	0,31	[51]	0,41
[25]	0,18	[52]	0,093
[26]	0,21	[53]	0,36

[27]	0,3	
------	-----	--

Заключение

Показано, что все соединения ингибируют $K_{Ca3.1}$.

Ссылки

Macey et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1978, 22, 512(2), 284-95;

Strøbæk et al., *Br. J. Pharmacol.* 2013, 168(2), 432-444;

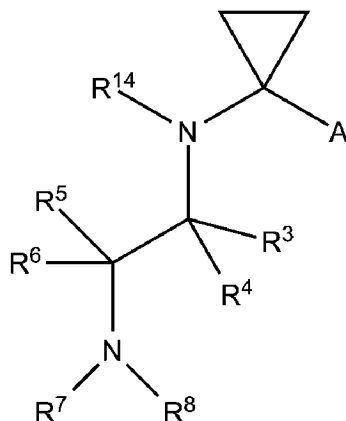
WO 2014/001363 [Clevexel Pharma; Aniona ApS; Saniona ApS];

WO 2013/191984 [Boehringer Ingelheim];

WO 2014/067861 [Hoffmann La Roche].

ФОРМУЛА СОЕДИНЕНИЯ

1. Соединение формулы (XVI):



Формула (XVI),

где

R^{14} выбран из группы, состоящей из $-C(O)-C_{1-8}$ алкила; $-C(O)-O-C_{1-8}$ алкила; $-C_{2-8}$ алкила; $-H$ и $-S(O)_2-C_{1-8}$ алкила;

R^3 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^4 представляет собой H , C_{1-5} алкил или связь;

R^5 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^6 представляет собой H , связь или C_{1-8} алкил, где одна метиленовая группа необязательно заменена на $-O-$;

R^7 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

R^8 представляет собой H , связь, $-OH$ или C_{1-8} алкил, где одна или более метиленовых групп необязательно и независимо заменены на $-O-$ и/или замещены $=O$;

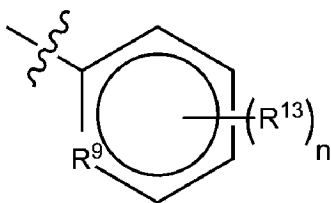
любой из R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 необязательно связан вместе, образуя кольцо;

A представляет собой фенил или пиридирил, где фенил или пиридирил необязательно замещен одним или более заместителями R^{13} , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где A представляет собой фрагмент формулы (IX):



Формула (IX),

где

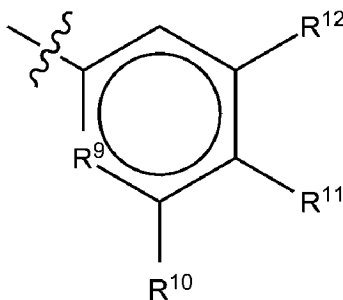
R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$;

n представляет собой целое число от 0 до 4; и

X представляет собой галоген.

3. Соединение по п. 1, где A представляет собой фрагмент формулы (X):



Формула (X),

где

R^9 представляет собой $-C(H)-$, $-N-$ или $-C(R^{13})-$;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из H , галогена, $-CX_3$, $-OCX_3$, $-CHX_2$, $-OCHX_2$, $-CH_2X$, $-OCH_2X$, $-CH_2CX_3$, OCH_2CX_3 , $-C_{1-8}$ алкила, $-OC_{1-8}$ алкила, $-C_{3-7}$ циклоалкила, $-OC_{3-7}$ циклоалкила, $-CN$, NO_2 , $-SO_2CH_3$ и $-SF_5$; и

X представляет собой галоген.

4. Соединение по п. 3, где

R^9 представляет собой $-C(H)-$ или $-N-$;

R^{10} представляет собой H или галоген;

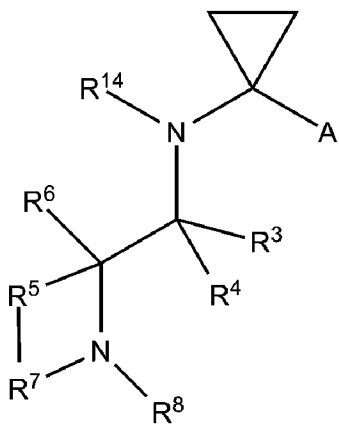
R^{11} представляет собой H или галоген;

R^{12} представляет собой $-CX_3$, $-OCX_3$, H или галоген; и

X представляет собой галоген.

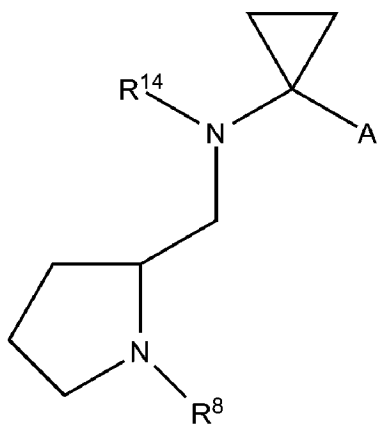
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^3 и R^4 представляют собой $-H$, R^5 и R^6 представляют собой метил, а R^7 и R^8 представляют собой $-H$.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, которое имеет формулу (XVIII):



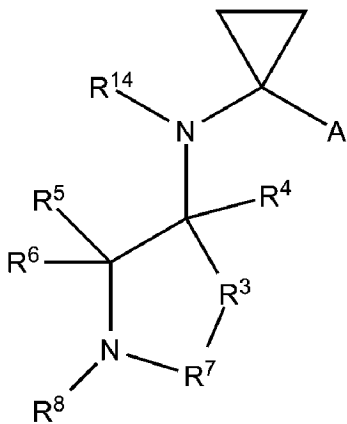
Формула (XVIII).

7. Соединение по любому из пп. 1-4, которое имеет формулу (XIX):



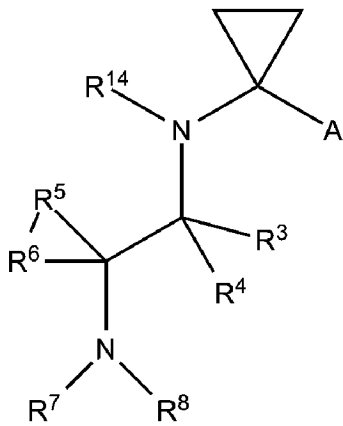
Формула (XIX).

8. Соединение по любому из пп. 1-4, которое имеет формулу (XXI):



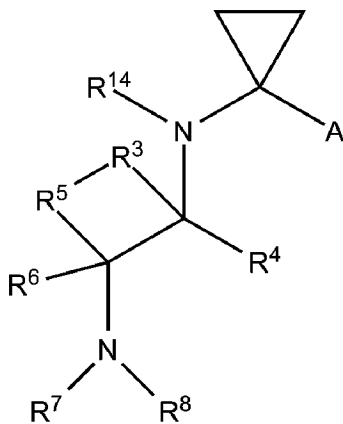
Формула (XXI).

9. Соединение по любому из пп. 1-4 п. 1, которое имеет формулу (XXII):



Формула (XXII).

10. Соединение по любому из пп. 1-4, которое имеет формулу (XX):



Формула (XX).

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^{14} представляет собой $-C(O)-OC_{1-4}$ алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^{14} представляет собой C_{3-4} алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^{12} представляет собой $-CF_3$, $-OCF_3$ или галоген.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^9 представляет собой $-C(H)-$, R^{10} представляет собой H, R^{11} представляет собой F, и R^{12} представляет собой $-CF_3$.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, которое выбрано из группы, состоящей из:

метил N-(2-(диметиламино)этил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

метил ((1-аминоциклопропил)метил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

метил-3-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(метоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилата;
 метилазетидин-3-ил(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
 N-(циклопропилметил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)азетидин-3-амина;
 метил (2-аминоэтил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
 N1-(циклопропилметил)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метил пропан-1,2-диамина;
 N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)циклопропанкарбоксамид;
 N1-циклопропил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамина;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)карбамата;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-бромфенил)циклопропил)карбамата;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-хлорфенил)циклопропил)карбамата;
 1-((азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)амино)-2-метил пропан-2-ола;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
 1-((1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)амино)-2-метилпропан-2-ола;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)циклопропил)карбамата;
 N1-циклобутил-2-метил-N1-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропил)пропан-1,2-диамина;
 этил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;
 метил (2-амино-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата;
 N-(2-амино-2-метилпропил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида;
 метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;
 метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

метил (2-ацетамидо-2-метилпропил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-2-метилпропан-1,2-диамина;

метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)карбамата;

метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилазетидин-2-ил)метил)карбамата;

метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

метил (азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)циклопропил)карбамата;

метил (1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(2-(гидроксиамино)-2-метилпропил)карбамата;

этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

этил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((1-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида;

(S)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)метансульфонамида;

этил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата;

метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамата;

(R)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-N-(пирролидин-2-илметил)метансульфонамида;

метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(морфолин-3-илметил)карбамата;

метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((4-метилморфолин-3-ил)метил)карбамата;

изопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

циклопропил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

метил (R)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

N-((1-аминоциклопропил)метил)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-амина;

циклопропилметил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)(пирролидин-2-илметил)карбамата;

N-((1-аминоциклопропил)метил)-N-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)метансульфонамида;

метил (S)-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)((2-метилпирролидин-2-ил)метил)карбамата;

(1S,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамина;

(1R,2S)-N1-(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклопропил)-циклопентан-1,2-диамина и

метил (S)-(азетидин-2-илметил)(1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-циклопропил)карбамата.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15.

17. Соединение по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в медицине.

18. Соединение по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения при лечении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), такого как язвенный колит или болезнь Крона.

19. Соединение по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения при лечении наследственного ксероцитоза.

20. Соединение по любому из пп. 1-15 или фармацевтическая композиция по п. 16 для применения при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).