

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393595 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.21

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.15

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01)

(54) СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ АЗЕТИДИНИЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/211,313

(32) 2021.06.16

(33) US

(86) PCT/US2022/033523

(87) WO 2022/266162 2022.12.22

(71) Заявитель:  
СЕЛДЖИН КОРПОРАЙШН (US)

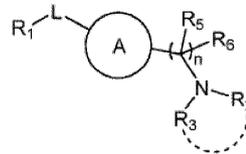
(72) Изобретатель:

Шкрянец Джеффри М., Уорм Карин,  
Ма Рулинь, Папа Патрик У. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) В настоящем документе представлены соединения и их композиции для модуляции S1P5. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции предусмотрены для лечения неврологических заболеваний.



(I)

A1

202393595

202393595

A1

# СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ АЗЕТИДИНИЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/211,313, поданной 16 июня 2021, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки во всех отношениях.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, композициям и способам их получения и применению соединений и композиций для лечения нейродегенеративных заболеваний.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Сфингозин-1-фосфат (S1P; (2S,3R,4E)-2-амино-3-гидроксиоктадек-4-енил-1-фосфат) представляет собой биоактивный сфинголипид, который синтезируется в результате метаболизма сфинголипидов в клетках и за счет внеклеточного действия секретлируемой сфингозинкиназы. S1P связывается и стимулирует членов семейства генов дифференцировки эндотелиальных клеток (рецепторы EDG), которые представляют собой рецепторы, локализованные на плазматической мембране и сопряженные с G-белком. Пятью членами этого семейства рецепторов являются S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6) и S1P5 (EDG-8). S1P опосредует широкий спектр клеточных реакций, включая пролиферацию, организацию и перегруппировку цитоскелета, сборку адгезионных и плотных межклеточных контактов, а также морфогенез.

[0004] S1P5 преимущественно экспрессируется в центральной нервной системе. В частности, S1P5 экспрессируется на высоком уровне в олигодендроцитах (олигодендроциты) и клетках-предшественниках олигодендроцитов (Jaillard, C. et al., *J. Neuroscience*, **2005**, 25(6), 1459-1469; Novgorodov, A. S. et al., *FASEB J.*, **2007**, 21, 1503-1514). Олигодендроциты представляют собой глиальные клетки, формирующие миелиновые оболочки (миелин) путем связывания с аксонами нервных клеток. Соединения, которые связываются с S1P5, могут модулировать функцию S1P5 и могут быть полезны для лечения нейродегенеративных заболеваний.

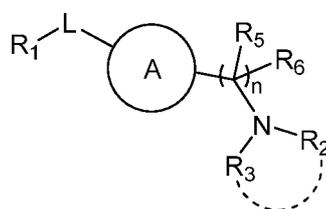
[0005] Таким образом, в одном аспекте в настоящем документе представлены соединения, которые модулируют S1P5, для применения в лечении нейродегенеративных заболеваний.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем документе в некоторых вариантах осуществления описаны соединения и их композиции для модуляции S1P5. В различных вариантах осуществления соединения и их композиции могут применяться для лечения нейродегенеративных заболеваний.

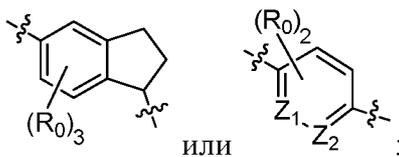
[0007] Настоящие варианты осуществления могут быть поняты более полно посредством обращения к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

[0008] Вариант осуществления 1 представляет собой соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:



кольцо А представляет собой

или

;

$Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляют собой  $CR_0$  или N;

L представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила;

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, галоген,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси,

или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_1$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$  арил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода;

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,

или две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_2$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ;

или пунктирная линия между  $R_2$  и  $R_3$  обозначает кольцевую структуру, где  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;

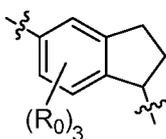
$x$  представляет собой 1-5;

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ , галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси;

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил; и

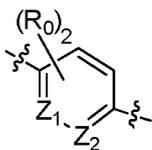
$n$  имеет значения 0 или 1.

**[0009]** Вариант осуществления 2 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



кольцо А представляет собой

**[0010]** Вариант осуществления 3 представляет собой соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



кольцо А представляет собой

**[0011]** Вариант осуществления 4 представляет собой соединение по варианту осуществления 3 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$Z_1$  и  $Z_2$  каждый независимо представляют собой  $\text{CR}_0$ .

**[0012]** Вариант осуществления 5 представляет собой соединение по варианту осуществления 3 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$Z_1$  представляет собой  $\text{N}$ ; и

$Z_2$  представляет собой  $\text{CR}_0$ .

**[0013]** Вариант осуществления 6 представляет собой соединение по варианту осуществления 3 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$Z_1$  представляет собой  $\text{CR}_0$ ; и

$Z_2$  представляет собой  $\text{N}$ .

**[0014]** Вариант осуществления 7 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-6 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

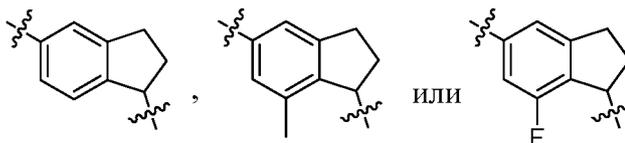
каждый  $R_0$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил,  $\text{C}_3\text{-C}_5$  циклоалкил, галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  галоалкил или  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкокси, или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

**[0015]** Вариант осуществления 8 представляет собой соединение по варианту осуществления 7 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN, метил, этил, изопропил, циклопропил, Cl, F, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>,

или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

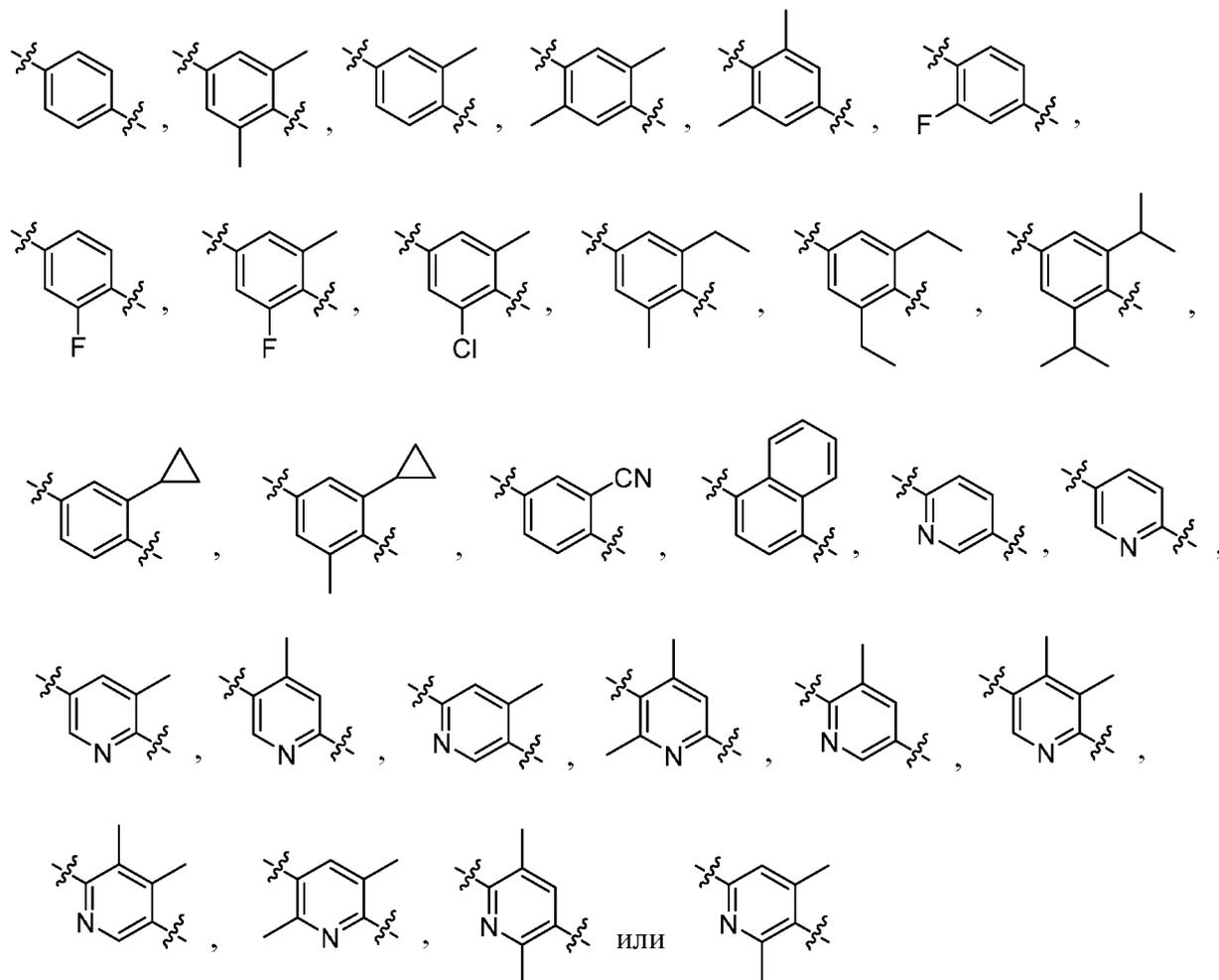
**[0016]** Вариант осуществления 9 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1, 2, 7 и 8 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



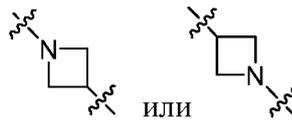
кольцо А представляет собой

**[0017]** Вариант осуществления 10 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1 и 3-8 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

кольцо А представляет собой

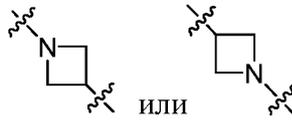


**[0018]** Вариант осуществления 11 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



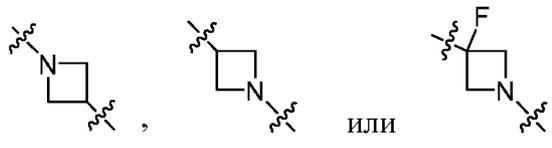
L представляет собой , каждый которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1-C_3$  алкила.

[0019] Вариант осуществления 12 представляет собой соединение по варианту осуществления 11 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



L представляет собой , каждый которых необязательно замещен одним из F, Cl или метила.

[0020] Вариант осуществления 13 представляет собой соединение по варианту осуществления 12 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



L представляет собой ,

или

[0021] Вариант осуществления 14 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R_1$  представляет собой фенил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода.

[0022] Вариант осуществления 15 представляет собой соединение по варианту осуществления 14 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R_1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R'$  группами.

[0023] Вариант осуществления 16 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-15 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галоалкил,  $C_1-C_3$  алкокси или  $C_3-C_6$  циклоалкил,

или две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

[0024] Вариант осуществления 17 представляет собой соединение по варианту осуществления 16 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галоалкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил,

или две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

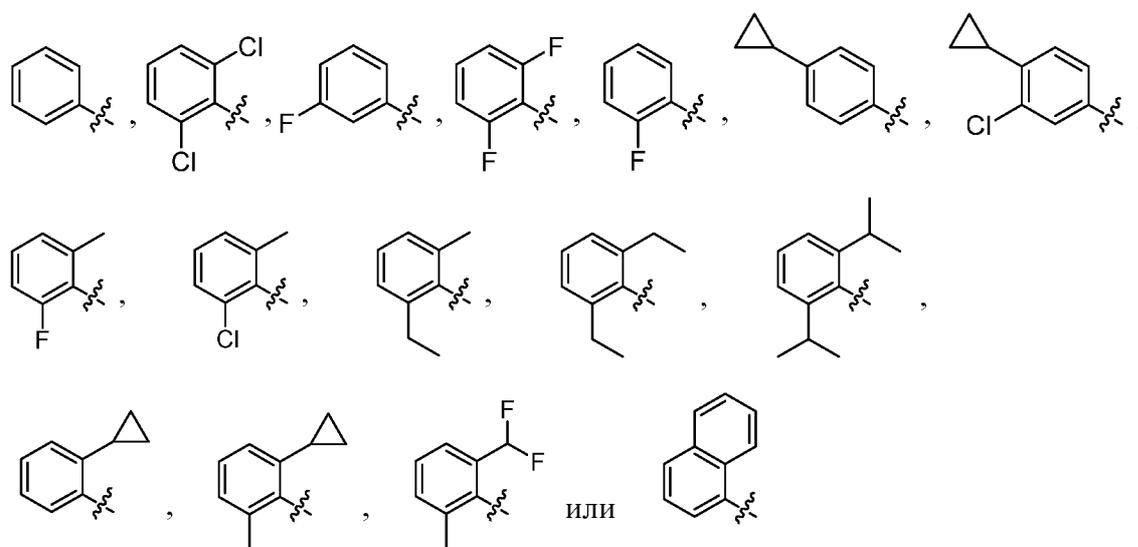
[0025] Вариант осуществления 18 представляет собой соединение по варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый R' независимо представляет собой F, Cl, метил, этил, изопропил, -CHF<sub>2</sub> или циклопропил,

или две R' группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

[0026] Вариант осуществления 19 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой



[0027] Вариант осуществления 20 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R<sub>2</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CO<sub>2</sub>H; и

x имеет значения 1-3.

[0028] Вариант осуществления 21 представляет собой соединение по варианту осуществления 20 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



[0029] Вариант осуществления 22 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-3 R<sub>4</sub> группами, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

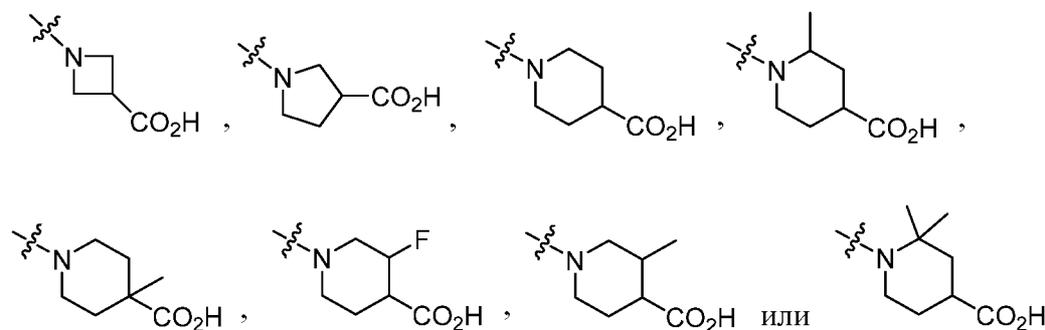
**[0030]** Вариант осуществления 23 представляет собой соединение по варианту осуществления 22 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-CO_2H$ , галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галоалкил или  $C_1-C_3$  алкокси.

**[0031]** Вариант осуществления 24 представляет собой соединение по варианту осуществления 23 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-CO_2H$ , метил, F, Cl,  $-CF_3$  или  $-OCH_3$ .

**[0032]** Вариант осуществления 25 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 и 22-24 или его фармацевтически приемлемую соль, где:



**[0033]** Вариант осуществления 26 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$n$  представляет собой 0.

**[0034]** Вариант осуществления 27 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$n$  представляет собой 1.

**[0035]** Вариант осуществления 28 представляет собой соединение по варианту осуществления 27 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_3$  алкил.

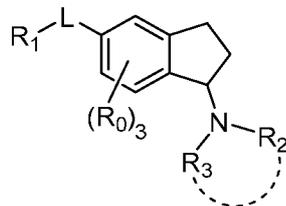
**[0036]** Вариант осуществления 29 представляет собой соединение по варианту осуществления 28 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или метил.

**[0037]** Вариант осуществления 30 представляет собой соединение по варианту осуществления 29 или его фармацевтически приемлемую соль, где:

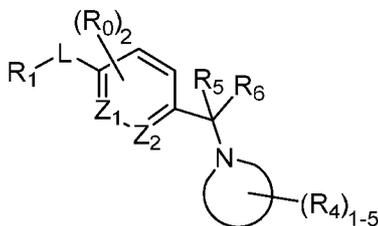
$-CR_5R_6-$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  или  $-C(CH_3)_2-$ .

**[0038]** Вариант осуществления 31 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1, 2, 7-9 и 11-26 или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение имеет Формулу (II):

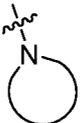


(II)

**[0039]** Вариант осуществления 32 представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления 1, 3-8, 10-19, 22-25 и 27-30 или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение имеет Формулу (III):



(III)

и  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

**[0040]** Вариант осуществления 33 представляет собой соединение, выбранное из соединений Таблицы 1 и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0041]** Вариант осуществления 34 представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из вариантов осуществления 1-33 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0042]** Вариант осуществления 35 представляет собой способ модуляции рецептора сфингозин-1-фосфата 5 (S1P5), включающий приведение S1P5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 1-33, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 34.

**[0043]** Вариант осуществления 36 представляет собой способ лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-

33, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 34.

**[0044]** Вариант осуществления 37 способ по варианту осуществления 36, где неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Определения

**[0045]** В контексте настоящего документа термины «содержащий» и «включающий в себя» могут применяться как взаимозаменяемые. Термины «содержащий» и «включающий в себя» следует интерпретировать как определяющие наличие раскрытых отличительных признаков или компонентов, о которых идет речь, но не исключают наличия или добавления одного или более их отличительных признаков, или компонентов, или групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий в себя» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может применяться вместо терминов «содержащий» и «включающий в себя» для предоставления более конкретных вариантов осуществления данного изобретения.

**[0046]** Термин «состоящий из» означает, что объект изобретения имеет, по меньшей мере, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных отличительных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие отличительные признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

**[0047]** В контексте настоящего документа термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», означающий любую одну или любую комбинацию. Следовательно, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий в некотором роде по своей сути является взаимоисключающей.

**[0048]** В настоящем описании любой диапазон концентраций, диапазон процентного содержания, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую часть целого числа), если не указано иное. Кроме того, следует понимать, что любой диапазон чисел, указанный

здесь, относящийся к любому физическому признаку, такому как субъединицы полимера, размер или толщина, включает любое целое число в пределах указанного диапазона, если не указано иное. В контексте настоящего документа термины «около» и «приблизительно» означают  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  или  $\pm 1\%$  от указанного диапазона, значения или структуры, если не указано иное.

**[0049]** Группа «алкил» представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода ( $C_1$ - $C_{10}$  алкил), обычно от 1 до 8 атомов углерода ( $C_1$ - $C_8$  алкил) или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 6 ( $C_1$ - $C_6$  алкил), от 1 до 3 ( $C_1$ - $C_3$  алкил) или от 2 до 6 ( $C_2$ - $C_6$  алкил) атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой насыщенную алкильную группу. Типичные насыщенные алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; тогда как насыщенные алкилы с разветвленной цепью включают -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, -неопентил, трет-пентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -2,3-диметилбутил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой ненасыщенную алкильную группу, также называемую алкенильной или алкинильной группой. «Алкенильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или более углерод-углеродных двойных связей. «Алкинильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или более углерод-углеродных тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил,  $-CH=CH(CH_3)$ ,  $-CH=C(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ ,  $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ ,  $C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C(CH_3)$ ,  $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ ,  $-CH_2C\equiv C(CH_3)$  и  $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ , в том числе. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Когда алкильные группы, описанные в настоящем документе, называются «замещенными», они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, присутствующими в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также галогеном; гидроксигруппой; алкоксигруппой; циклоалкилоксигруппой; арилоксигруппой; гетероциклоалкилоксигруппой; гетероарилоксигруппой; гетероциклоалкилоксигруппой; циклоалкилалкилоксигруппой; аралкилоксигруппой; гетероциклоалкилалкилоксигруппой; гетероариалалкилоксигруппой; гетероциклоалкилалкилоксигруппой; оксо ( $=O$ ); аминогруппой; алкиламиногруппой; циклоалкиламиногруппой; ариламиногруппой; гетероциклоалкиламиногруппой; гетероариламиногруппой; гетероциклоалкиламиногруппой; циклоалкилалкиламиногруппой; аралкиламиногруппой; гетероциклоалкилалкиламиногруппой; гетероариалалкиламиногруппой; гетероциклоалкилалкиламиногруппой; иминогруппой; имидогруппой; амидиногруппой; гуанидиногруппой; енаминогруппой; ациламиногруппой; сульфоаминогруппой; мочевиной; нитромочевиной; оксимгруппой; гидроксиламиногруппой; алкоксиаминогруппой; аралкоксиаминогруппой; гидразиногруппой;

гидразидо; гидразоно; азидо; нитро; тио (-SH), алкилтио; =S; сульфинил; сульфонил; аминосульфонил; фосфонатом; фосфинилом; ацилом; формилом; карбокси; сложным эфиром; карбаматом; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато или  $-B(OH)_2$ . В некоторых вариантах осуществления, когда алкильные группы, описанные в настоящем документе, называются «замещенными», они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, которые присутствуют в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также галогеном (хлором, иодом, бромом или фтором); алкилом; гидроксилом; алкокси; алкоксиалкилом; амина; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиолом; тиоэфиром; имином; имидом; амидином; гуанидином; енамином; аминокарбонилем; ациламино; фосфонатом; фосфином; тиокарбонилем; сульфинилом; сульфеном; сульфонамидом; кетоном; альдегидом; сложным эфиром; мочевиной; уретаном; оксимом; гидроксиламином; алкоксиамином; аралкоксиамином; N-оксидом; гидразином; гидразидом; гидразоном; азидом; изоцианатом; изотиоцианатом; цианатом; тиоцианатом;  $B(OH)_2$  или O(алкил)аминокарбонилем.

**[0050]** Группа «циклоалкил» представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода ( $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкил), имеющую одно циклическое кольцо или несколько конденсированных или мостиковых колец, которые могут быть необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода ( $C_3$ - $C_8$  циклоалкил), тогда как в других вариантах осуществления количество кольцевых атомов углерода находится в диапазоне от 3 до 5 ( $C_3$ - $C_5$  циклоалкил), от 3 до 6 ( $C_3$ - $C_6$  циклоалкил) или от 3 до 7 ( $C_3$ - $C_7$  циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой насыщенные циклоалкильные группы. Такие насыщенные циклоалкильные группы включают, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и тому подобное, или множественные или мостиковые кольцевые структуры, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное. В других вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой ненасыщенные циклоалкильные группы. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп включают циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил и другие. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы включают, например, циклогексанол и тому подобное.

**[0051]** «Арильная» группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода ( $C_6$ - $C_{14}$  арил), имеющую одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6-14 атомов углерода ( $C_6$ - $C_{14}$  арил), в других от 6 до 12 ( $C_6$ - $C_{12}$  арил) или даже от 6 до 10 атомов углерода ( $C_6$ - $C_{10}$  арил) в кольцевых частях групп. Конкретные арилы включают фенил, бифенил, нафтил и тому подобное. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Фраза «арильные группы» также включает группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные алифатическо-ароматические кольцевые системы (например, инданил, тетрагидронафтил и тому подобное).

**[0052]** «Галоген» или «гало» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

**[0053]** «Галоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогенрадикалами, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления галоалкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода и замещена одним или более галогенрадикалами ( $C_1$ - $C_6$  галоалкил), или галоалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода и замещена одним или более галогенрадикалами ( $C_1$ - $C_3$  галоалкил). Галогенрадикалы могут быть одинаковыми, или галоген-радикалы могут быть различными. Если специально не указано иное, галоалкильная группа необязательно является замещенной.

**[0054]** «Гетероарильная» группа представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве кольцевых атомов в гетероароматической кольцевой системе, где остальные атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, и в других от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная кольцевая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил (например, бензо[d]изоксазолил), тиазолил, пирилолил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил (например, индолил-2-онил или изоиндолин-1-онил), азаиндолил (пирролопиридил или 1H-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, бензимидазолил (например, 1H-бензо[d]имидазолил), имидазопиридил (например, азабензимидазолил или 1H-

имидазо[4,5-b]пиридил), пиразолопиридил, триазолопиридил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазолопиридил, тианафталинил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил), тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил. Гетеоарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

**[0055]** «Гетероциклил» представляет собой неароматический циклоалкил, в котором от одного до четырех атомов углерода в кольце независимо заменены гетероатомом, выбранным из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильные группы включают от 3 до 10 кольцевых членов, тогда как другие такие группы содержат от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 кольцевых членов. Гетероциклилы также могут быть связаны с другими группами по любому атому кольца (то есть, по любому атому углерода или гетероатому гетероциклического кольца). Гетероциклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероциклильные группы охватывают насыщенные и частично насыщенные кольцевые системы. Кроме того, термин «гетероциклил» предназначен для включения в себя любого неароматического кольца, содержащего, по меньшей мере, один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Термин также включает мостиковые полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом. Типичные примеры гетероциклильной группы включают, но не ограничиваются ими, азиридилил, азетидинил, азепанил, пирролидил, имидазолидинил (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил (например, пиперазин-2-онил), морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатианил, дитианил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, гомопиперазинил, хинуклидил или тетрагидропиримидин-2(1H)-он. Типичные замещенные гетероциклильные группы могут быть монозамещенными или замещены более одного раза, например, но не ограничиваясь ими, пиридиловые или морфолинильные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещены различными заместителями, такими как перечисленные ниже.

**[0056]** «Алкокси» группа представляет собой -O-(алкил), где алкил определен выше.

**[0057]** «Карбокси» группа представляет собой радикал формулы -C(O)OH.

**[0058]** Когда группы, описанные здесь, за исключением алкильной группы, обозначаются «замещенными», они могут быть замещены любым подходящим

заместителем или заместителями. Иллюстративными примерами заместителей являются те, которые присутствуют в типичных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, а также галоген (хлор, иод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; амино; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфинил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; мочевины; уретан; оксим; гидроксилламин; алкоксиламин; аралкоксиламин; N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород (=O);  $V(OH)_2$ , O(алкил)аминокарбонил; циклоалкил, который может быть моноциклическим, или конденсированным, или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклическим, который может быть моноциклическим, или конденсированным, или неконденсированным полициклическим (например, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический, или конденсированный, или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиазолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил), арилокси; аралкилокси; гетероциклилокси и гетероциклический алкокси.

**[0059]** Могут применяться некоторые широко используемые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «фенильная» группа, двухвалентная «гетероарильная» группа, двухвалентная «гетероциклическая» группа и т.д. также могут именоваться как «алкиленовая» группа, «фениленовая» группа, «гетероариленовая» группа или «гетероциклическая» группа, соответственно.

**[0060]** Предполагается, что варианты осуществления изобретения охватывают фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи и стереоизомеры соединений, представленных в настоящем документе, таких как соединения Формулы (I).

**[0061]** В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль(и)» относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений Формулы (I) включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина,

диэтанолamina, этилендиамина, меглюмина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фууроиновая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминозная, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионозная, молочная, малеинозная, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муцинозная, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионозная, салициловая, стеаринозная, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксичные кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и метансульфовую кислоты. Примеры конкретных солей включают, таким образом, соли хлористоводородной, муравьиной кислоты и мезилатные соли. Другие хорошо известны в данной области техники, см., например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

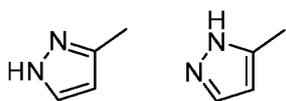
**[0062]** В контексте данного документа и если не указано иное, термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает один стереоизомер конкретного соединения, который по существу свободен от других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереоизомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров данного соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 20% по массе других стереоизомеров соединения, более чем около 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 10% по массе других стереоизомеров соединения, более чем около 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 5% по массе других стереоизомеров соединения или более чем около 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 3% по массе других стереоизомеров соединения. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут иметь хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, отдельных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в раскрытые здесь варианты осуществления, включая их смеси.

**[0063]** Применение стереоизомерно чистых форм соединений, раскрытых в настоящем документе, а также применение смесей этих форм охватываются раскрытыми здесь вариантами осуществления. Например, смеси, содержащие равные или неравные

количества энантиомеров конкретного соединения, могут применяться в способах и композициях, раскрытых здесь. Эти изомеры могут быть асимметрично синтезированы или разделены с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. См., например, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

**[0064]** Следует также отметить, что соединения, раскрытые в настоящем документе, могут включать E- и Z- изомеры или их смеси, а также цис- и транс- изомеры или их смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения выделяют в виде либо E-, либо Z- изомера. В других вариантах осуществления соединения представляют собой смесь E- и Z- изомеров.

**[0065]** «Таутомеры» относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут различаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут проявлять следующие изомерные формы, обозначаемые как таутомеры друг друга:



**[0066]** Специалисту в данной области легко понять, что широкий спектр функциональных групп и других структур может проявлять таутомерию, и все таутомеры соединений Формулы (I) входят в объем настоящего изобретения.

**[0067]** Следует также отметить, что соединения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), или могут быть изотопно обогащены, например, дейтерием ( $^2\text{H}$ ), углеродом-13 ( $^{13}\text{C}$ ) или азотом-15 ( $^{15}\text{N}$ ). В контексте данного документа термин «изотополог» представляет собой изотопно-

обогащенное соединение. Термин «изотопно-обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. «Изотопно-обогащенный» может также относиться к соединению, содержащему, по меньшей мере, один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава этого атома. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Радиомеченные и изотопно-обогащенные соединения являются полезными в качестве терапевтических агентов, например, терапевтических агентов для лечения рака, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических агентов, например, визуализирующих *in vivo* агентов. Предполагается, что все изотопные вариации соединений, описанных в настоящем документе, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления представлены изотопологи соединений, раскрытых в настоящем документе, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. В контексте данного документа термин «дейтерированный» означает соединение, в котором, по меньшей мере, один атом водорода (H) заменен дейтерием (обозначенным как D или  $^2\text{H}$ ), то есть, соединение обогащено дейтерием, по меньшей мере, в одном положении.

**[0068]** Следует понимать, что независимо от стереоизомерного или изотопного состава каждое соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть представлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, рассматриваемых в настоящем документе. В равной степени следует понимать, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереоизомерного состава каждого соединения, упомянутого в настоящем документе. Кроме того, изотопный состав, хотя и ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, описанных в настоящем документе, в остальном может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

**[0069]** Следует отметить, что если существует несоответствие между изображенной структурой и наименованием этой структуры, следует отдать предпочтение изображенной структуре.

**[0070]** Термин «лечение» в контексте данного документа означает облегчение, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния, или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причины (причин) расстройства, заболевания или состояния

как такового. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание, как описано в настоящем документе, или его симптом.

**[0071]** Термин «предотвращение» в контексте данного документа означает способ отсрочки и/или исключения возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния; предотвращение приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния; или снижения риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание, как описано в настоящем документе, или его симптомы.

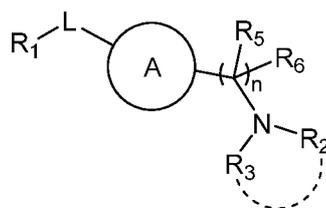
**[0072]** Термин «эффективное количество» в отношении соединения, раскрытого в настоящем документе, означает количество, способное лечить или предотвращать расстройство, заболевание или состояние или их симптомы, раскрытые в настоящем документе.

**[0073]** Термин «субъект» или «пациент» в контексте данного документа включает животное, включая, но не ограничиваясь им, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепелка, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человек. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, имеющего или риск заболевания, опосредованного S1P5, или его симптом.

**[0074]** Хотя различные отличительные признаки изобретения могут быть описаны в контексте одного варианта осуществления, эти отличительные признаки также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей комбинации. И наоборот, хотя для ясности изобретение может быть описано в контексте отдельных вариантов осуществления, изобретение также может быть реализовано в одном варианте осуществления.

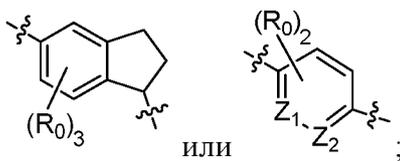
### Соединения

**[0075]** В одном аспекте в настоящем документе представлено соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо А представляет собой

или

$Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляют собой  $CR_0$  или  $N$ ;

$L$  представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила;

каждый  $R_0$  независимо представляет собой  $H$ ,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, галоген,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси,

или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_1$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$  арил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода;

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, или две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_2$  представляет собой  $H$  или  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ;

или пунктирная линия между  $R_2$  и  $R_3$  обозначает кольцевую структуру, где  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ ;

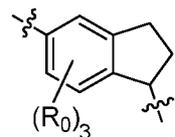
$x$  имеет значения 1-5;

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-CO_2H$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

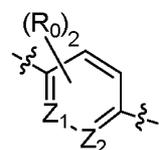
$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой  $H$  или  $C_1$ - $C_6$  алкил; и

$n$  имеет значения 0 или 1.

**[0076]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



или



**[0077]** В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляют собой  $CR_0$  или N. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  и  $Z_2$  каждый независимо представляют собой  $CR_0$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $Z_1$  и  $Z_2$  представляет собой N, и другой  $Z_1$  и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ . В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой N, и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ . В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой  $CR_0$ , и  $Z_2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  и  $Z_2$  каждый представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  и  $Z_2$  каждый представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой CH, и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил, и  $Z_2$  представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой галоген, и  $Z_2$  представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой CH, и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой N, и  $Z_2$  представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой CH, и  $Z_2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Z_1$  представляет собой N, и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $Z_2$  представляет собой N, и  $Z_1$  представляет собой  $CR_0$ , где  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил.

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, галоген,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, галоген,  $C_1$ - $C_3$  галоалкил или  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN, метил, этил, изопропил, циклопропил, Cl, F, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, метил или F. В некоторых вариантах осуществления две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

**[0079]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой H.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой -CN.

**[0081]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой метил. В некоторых вариантах

осуществления  $R_0$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой изопропил.

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой циклопропил.

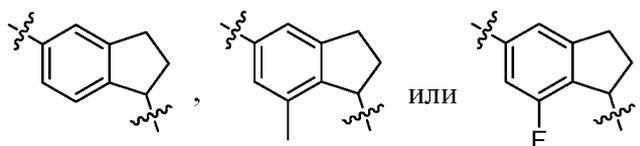
**[0083]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой Cl, F или Br. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой Br.

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галоалкил, содержащий 1-13 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  галоалкил, содержащий 1-7 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_2Cl$ ,  $-CFCl_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CCl_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $-CF_3$ .

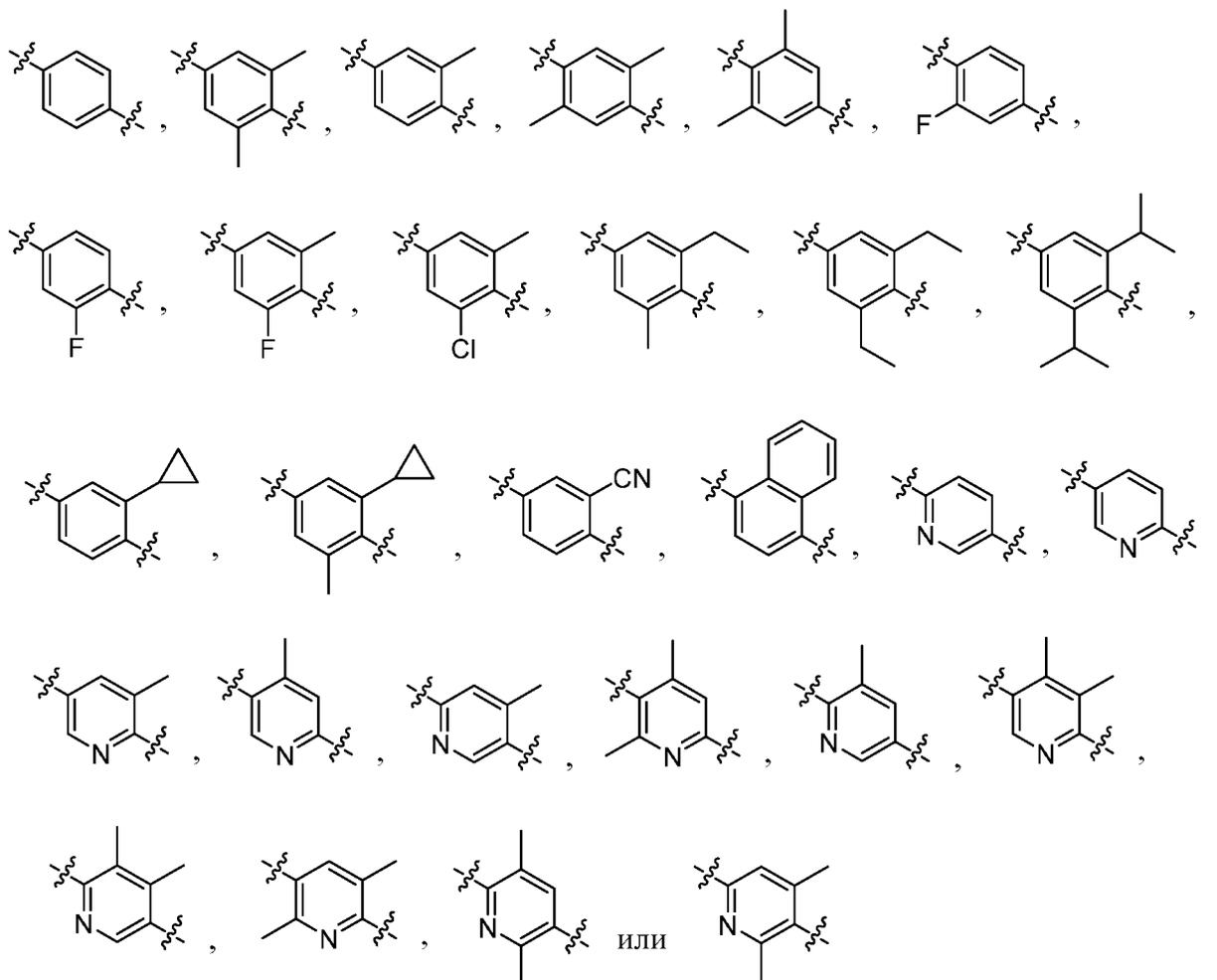
**[0085]** В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$  или  $-OCH(CH_3)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $-OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_0$  представляет собой  $-OCH_2CH_3$ .

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

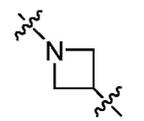


[0088] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой:



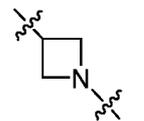
[0089] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



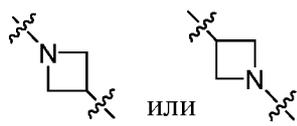
необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азетидинил,

замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой азетидинил, замещенный 1-3

заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1-C_6$  алкила. В некоторых

вариантах осуществления L представляет собой



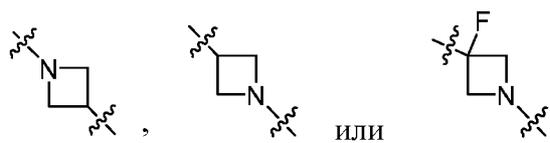
необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1-C_3$

алкила. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



, каждый которых необязательно замещен одним F, Cl или метилом. В некоторых вариантах

осуществления L представляет собой



**[0090]** В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой фенил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3  $R'$  группами.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил, необязательно замещенный 1-5  $R'$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил, необязательно замещенный 1-3  $R'$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой незамещенный  $C_6-C_{10}$  арил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил, замещенный 1-5  $R'$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_6-C_{10}$  арил, замещенный 1-5  $R'$  группами. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой фенил, замещенный 1-3  $R'$  группами.

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой от 5- до 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой незамещенный от 5- до 6-членный гетероарил, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой от 5- до 6-членный гетероарил,

замещенный 1-5 R' группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой от 5- до 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R' группами, где данный гетероарил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 R' группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, оксазолил или фуранил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R' группами. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 R' группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления R<sub>1</sub> представляет собой пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил или триазинил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R' группами.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой F, Cl, метил, этил, изопропил, -CHF<sub>2</sub> или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления две R' группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой Br.

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой *n*-пропил. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой изопропил.

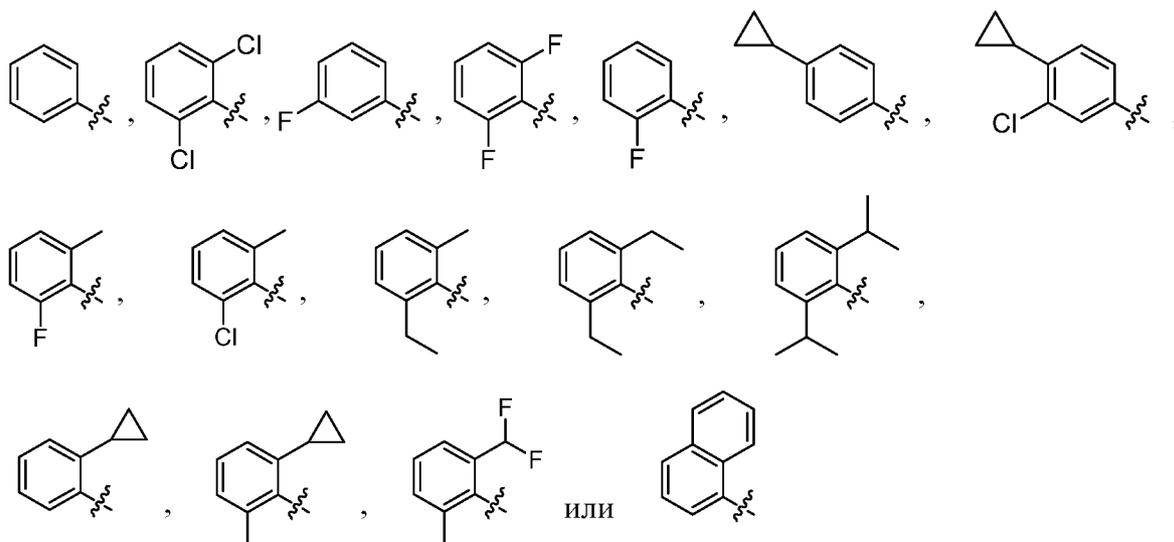
**[0096]** В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галоалкил, содержащий 1-13 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  галоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  галоалкил, содержащий 1-7 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_2Cl$ ,  $-CFC1_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CCl_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $-CHF_2$ .

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$  или  $-OCH(CH_3)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $-OCH_3$ .

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R'$  представляет собой циклобутил.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

**[00100]** В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой:



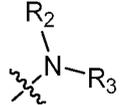
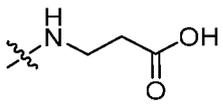
**[00101]** В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления

$R_2$  представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой этил.

**[00102]** В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ , где  $x$  имеет значения 1-5. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ , где  $x$  имеет значения 1-3. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $-CH_2CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_2CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_3CO_2H$ .

**[00103]** В некоторых вариантах осуществления  $x$  имеет значения 1-5. В некоторых вариантах осуществления  $x$  имеет значения 1-3. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равен 1. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равен 2. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равен 3. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равен 4. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равен 5.

**[00104]** В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ; и  $x$  имеет значения 1-3. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H;  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ; и  $x$  имеет значения 1-3. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой  $C_1-C_3$  алкил;  $R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ; и  $x$  имеет значения 1-3.

**[00105]** В некоторых вариантах осуществления  представляет собой .

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления гетероцикл является насыщенным и не содержит дополнительных гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5 R<sub>4</sub> группами, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H. В некоторых вариантах осуществления R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-3 R<sub>4</sub> группами, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, каждый из которых замещен 1-5 R<sub>4</sub> группами, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

**[00107]** В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо представляет собой -CO<sub>2</sub>H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо представляет собой -CO<sub>2</sub>H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо представляет собой -CO<sub>2</sub>H, метил, F, Cl, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>.

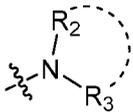
**[00108]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

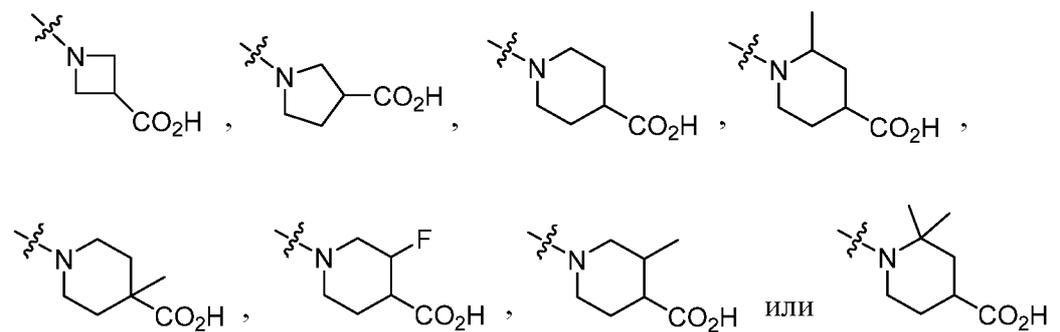
**[00109]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой Cl.

**[00110]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой этил.

**[00111]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галоалкил, содержащий 1-13 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил, содержащий 1-7 атомов галогена. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>2</sub>Cl, -CFCl<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

**[00112]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

[00113] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой



[00114] В некоторых вариантах осуществления  $n$  представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления  $n$  представляет собой 1.

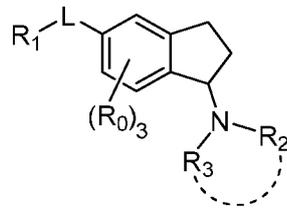
[00115] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или метил.

[00116] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[00117] В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[00118] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  и  $R_6$  каждый представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H, и другой из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H, и другой из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H, и другой из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой H, и другой из  $R_5$  и  $R_6$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $-CR_5R_6-$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  или  $-C(CH_3)_2-$ .

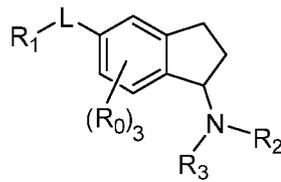
[00119] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (II):



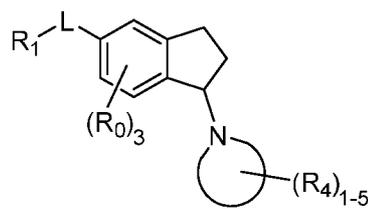
(II)

где L, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются такими, как описано для Формулы (I).

**[00120]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIA) или (IIB):



(IIA)

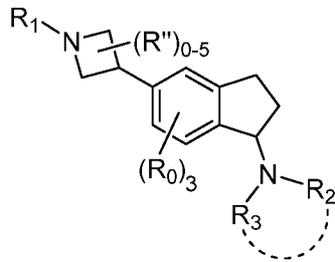


(IIB)

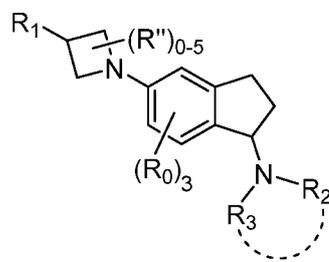
где L, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> являются такими, как описано для Формулы (I), и представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл.



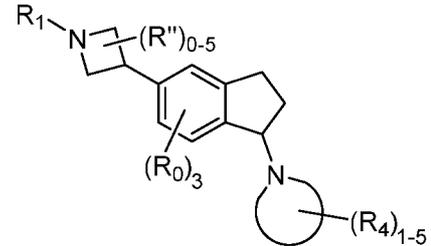
**[00121]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf):



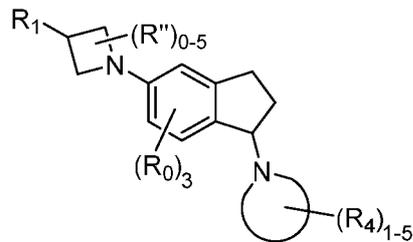
(IIa)



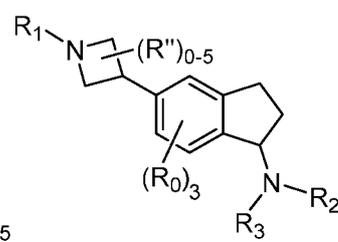
(IIb)



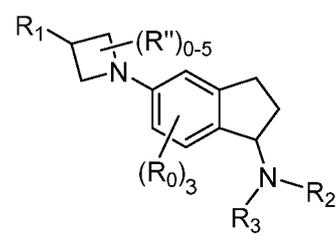
(IIc)



(IId)



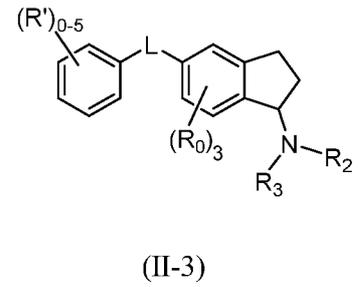
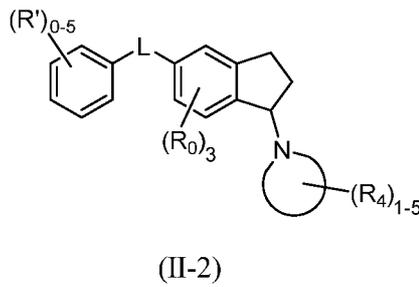
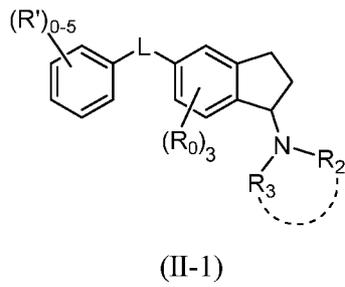
(IIe)



(IIf)

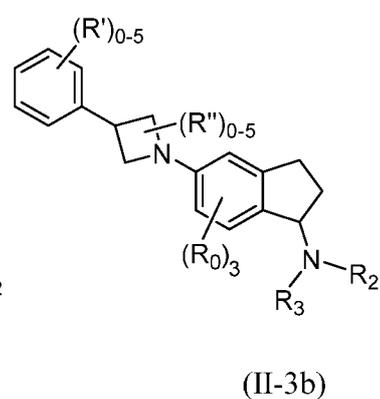
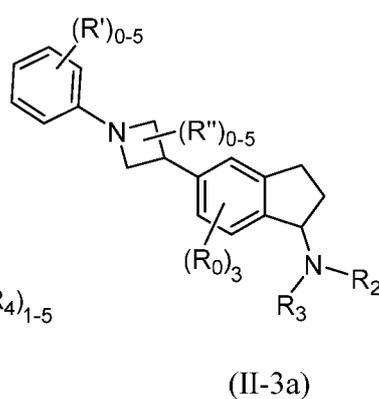
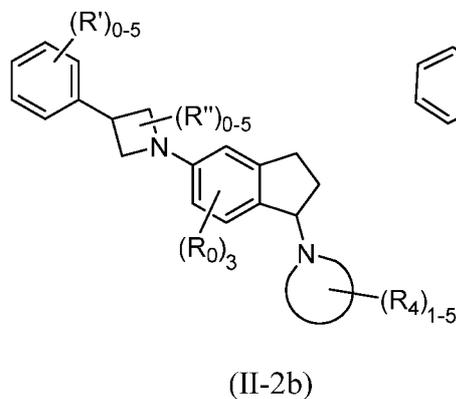
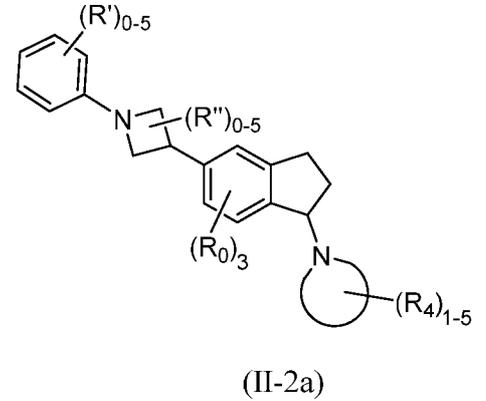
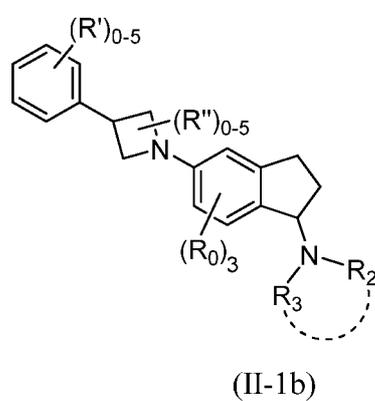
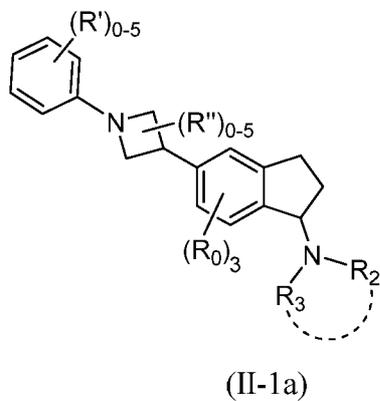
где  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  являются такими, как описано для Формулы (I);  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл; и каждый  $R''$  независимо выбран из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

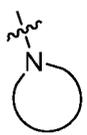
**[00122]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (II-1), (II-2) или (II-3):



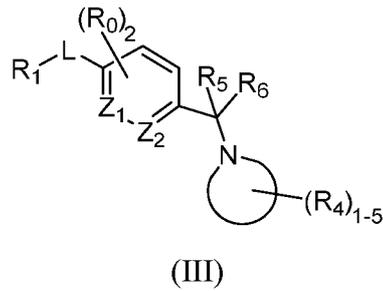
где  $L$ ,  $R_0$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R'$  являются такими, как описано для Формулы (I), и  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл.

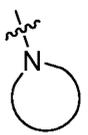
**[00123]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (II) представляет собой соединение Формулы (II-1a), (II-1b), (II-2a), (II-2b), (II-3a) или (II-3b):



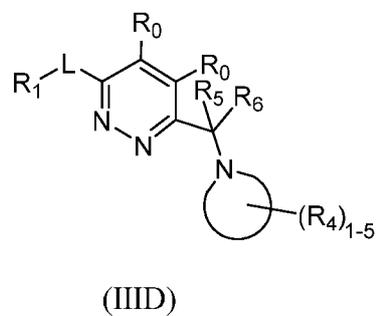
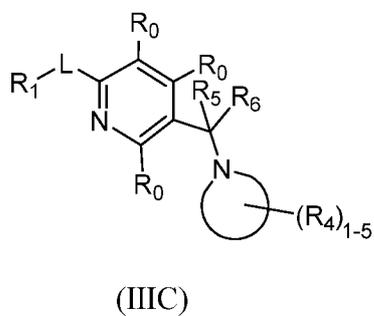
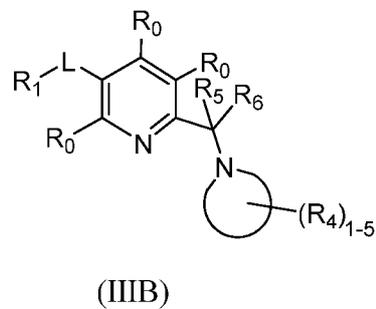
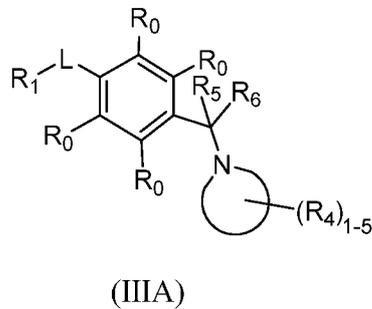
где  $R_0$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R'$  являются такими, как описано для Формулы (I);  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл; и каждый  $R''$  независимо выбран из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

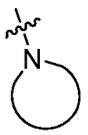
[00124] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (III):



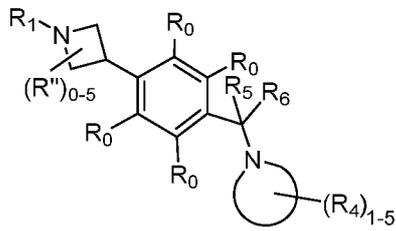
где  $L$ ,  $R_0$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  являются такими, как описано для Формулы (I), и  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (IIIА), (IIIВ), (IIIС) или (IIIД):

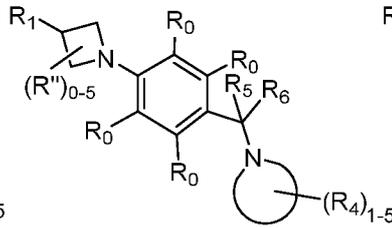


где  $L$ ,  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  являются такими, как описано для Формулы (I), и  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл.

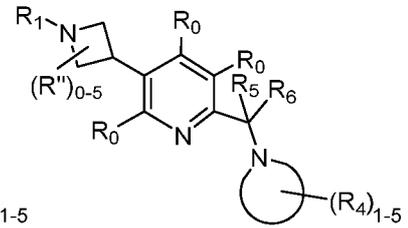
[00126] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIд), (IIIe), (IIIf), (IIIg) или (IIIh):



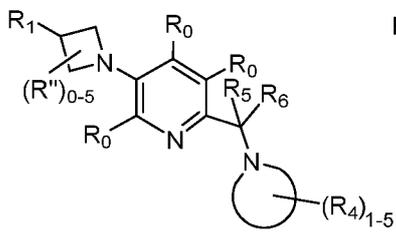
(IIIa)



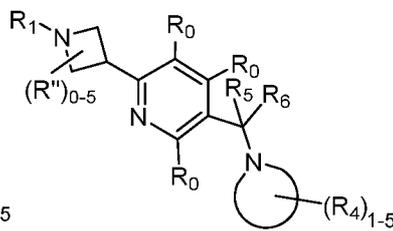
(IIIb)



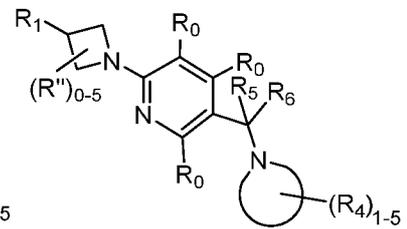
(IIIc)



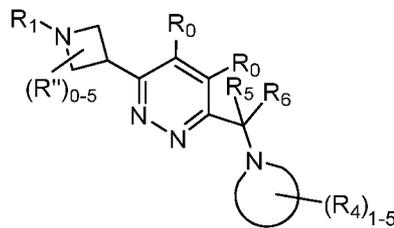
(IIIд)



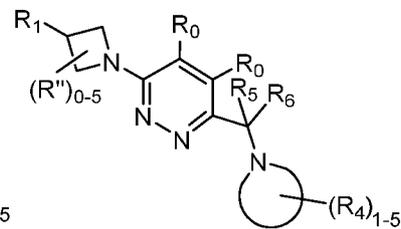
(IIIe)



(IIIf)



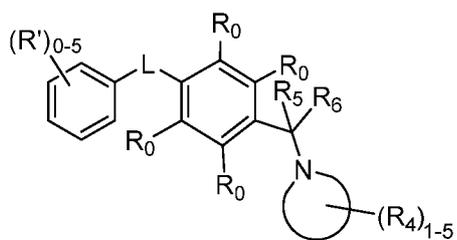
(IIIg)



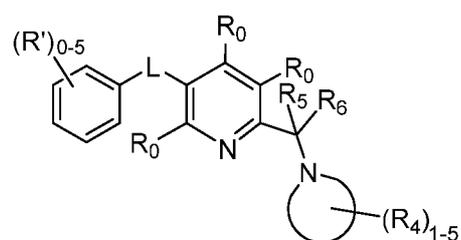
(IIIh)

где  $R_0$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  являются такими, как описано для Формулы (I);  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл; и каждый  $R''$  независимо выбран из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

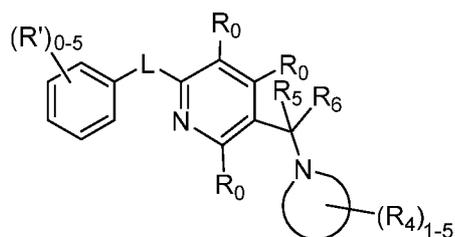
[00127] В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (III-1), (III-2), (III-3) или (III-4):



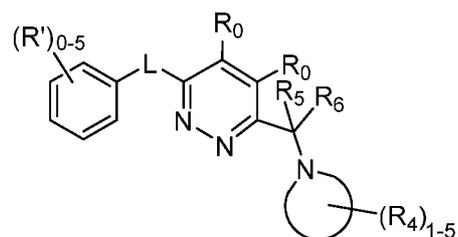
(III-1)



(III-2)



(III-3)

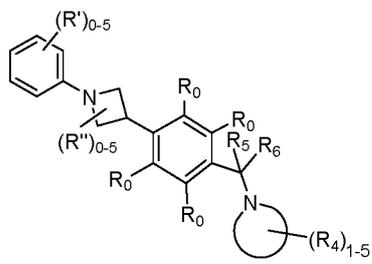


(III-4)

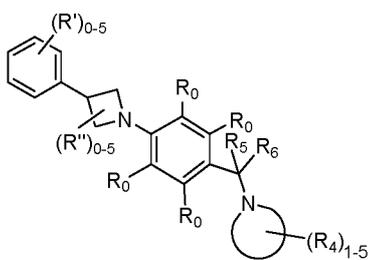
где L, R<sub>0</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, и R' являются такими, как описано для Формулы (I), и представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл.

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (III-1a), (III-1b), (III-2a), (III-2b), (III-3a), (III-3b), (III-4a) или (III-4b):

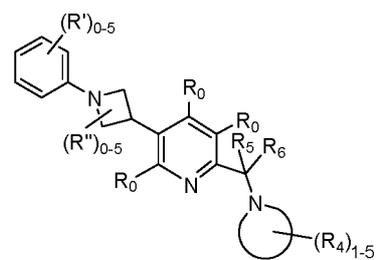




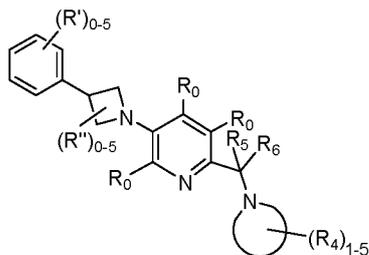
(III-1a)



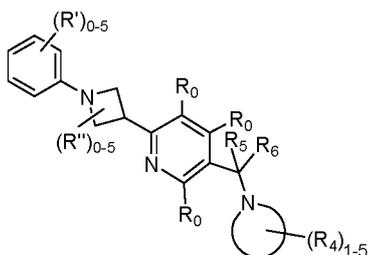
(III-1b)



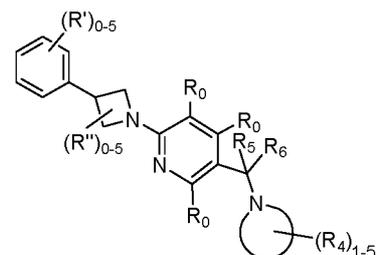
(III-2a)



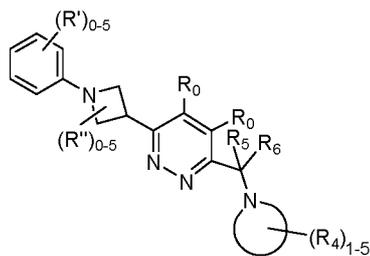
(III-2b)



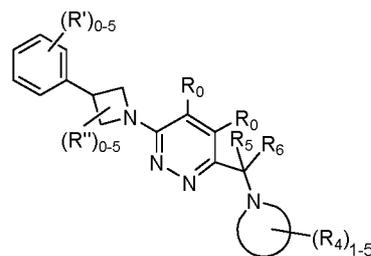
(III-3a)



(III-3b)



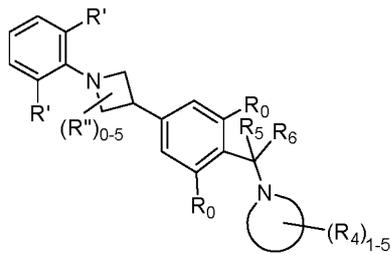
(III-4a)



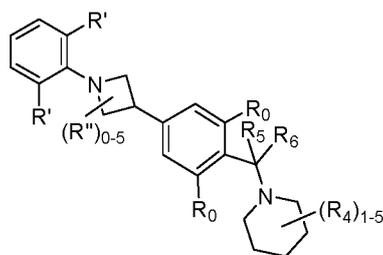
(III-4b)

где  $R_0$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R'$  являются такими, как описано для Формулы (I);  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл; и каждый  $R''$  независимо выбран из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила.

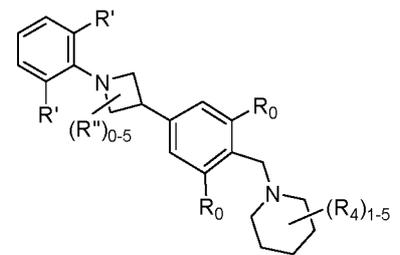
**[00129]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (III) представляет собой соединение Формулы (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e) или (IV-f):



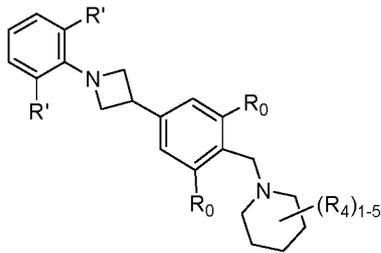
(IV-a)



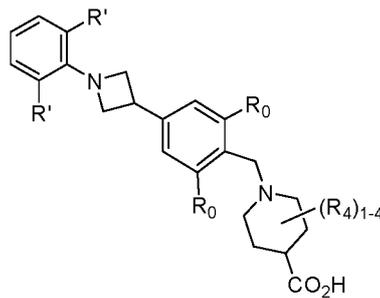
(IV-b)



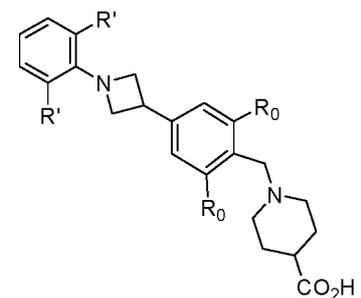
(IV-c)



(IV-d)



(IV-e)



(IV-f)



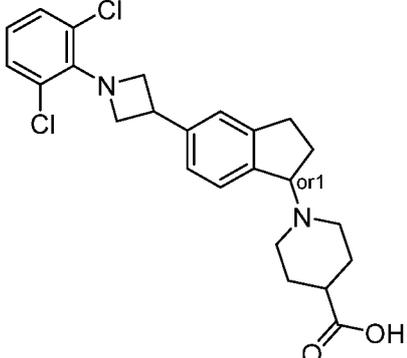
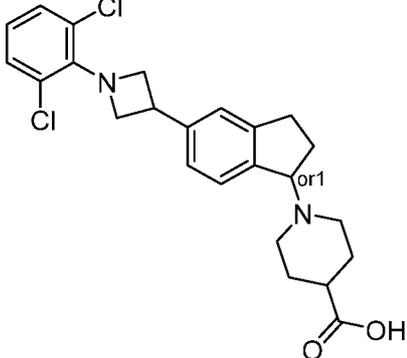
где  $R_0$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R'$  являются такими, как описано для Формулы (I);  $(R'')$  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл; и каждый  $R''$  независимо выбран из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$  алкил; и каждый  $R_0$  независимо представляет собой галоген или  $C_1$ - $C_6$  алкил.

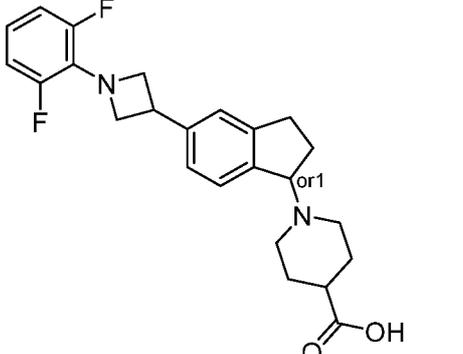
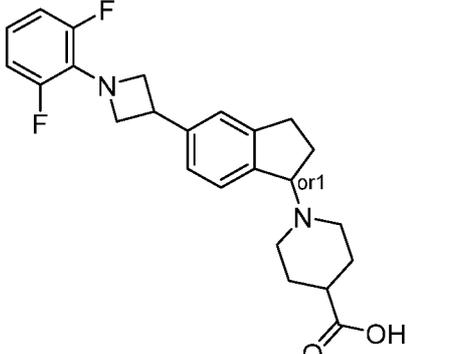
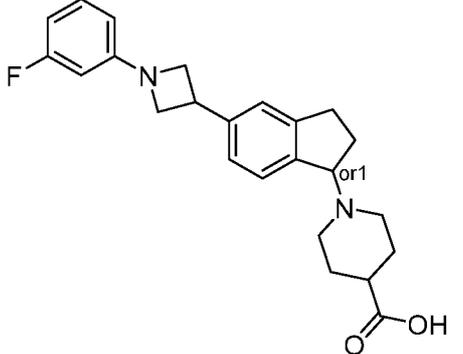
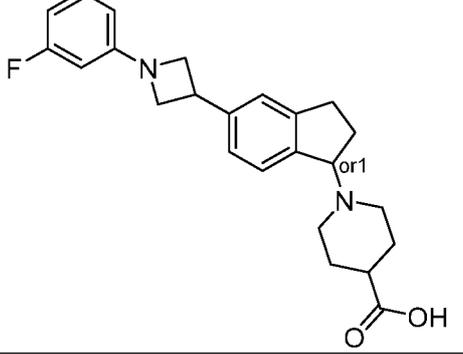
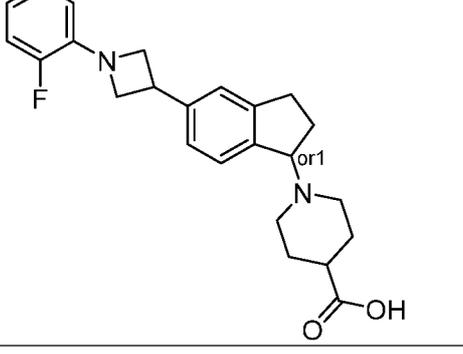
**[00130]** В описаниях в настоящем документе подразумевается, что каждое описание, вариант, вариант осуществления или аспект фрагмента может быть объединено с каждым описанием, вариантом, вариантом осуществления или аспектом других фрагментов так же, как если бы каждая и любая комбинация описаний была указана конкретно и индивидуально. Например, каждое описание, вариант, вариант осуществления или аспект, представленные здесь в отношении кольца А Формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариантом, вариантом осуществления или аспектом  $L$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_0$ ,  $R'$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $x$  и  $p$  так же, как если бы каждая и любая комбинация была указана конкретно и индивидуально. Также понятно, что все описания, варианты, варианты осуществления или аспекты Формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим формулам, подробно описанным в настоящем документе, и описаны одинаково, так же, как если бы каждое и любое описание, вариант, вариант осуществления или аспект были указаны отдельно и индивидуально для всех формул. Например, все описания, варианты, варианты осуществления или аспекты Формулы (I), где это применимо, в равной

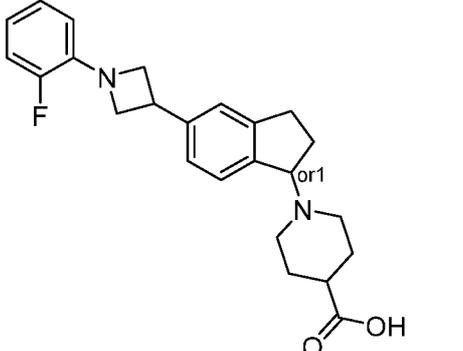
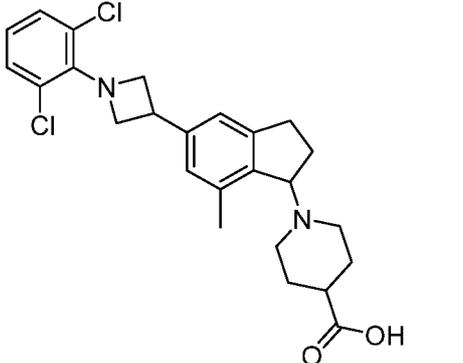
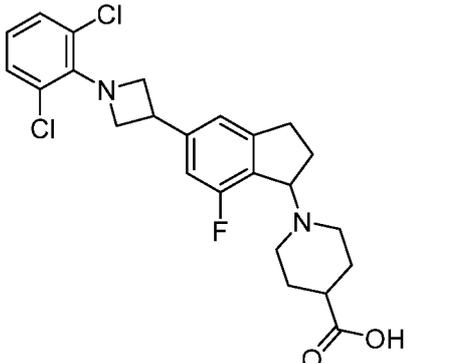
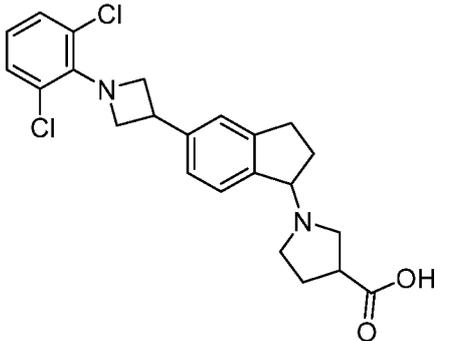
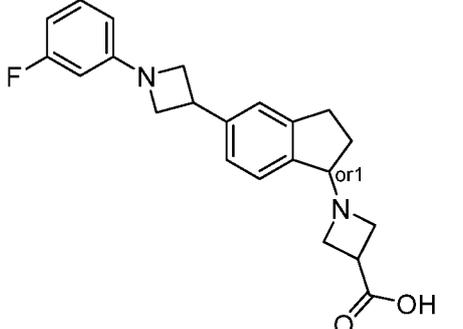
степени применимы к любой из формул, подробно описанных в настоящем документе, таких как Формулы (II), (IIA), (IIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (II-1), (II-2), (II-3), (II-1a), (II-1b), (II-2a), (II-2b), (II-3a), (II-3b), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IIAa), (IIAb), (IIAc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IIIG), (IIH), (III-1), (III-2), (III-3), (III-4), (III-1a), (III-1b), (III-2a), (III-2b), (III-3a), (III-3b), (III-4a), (III-4b), (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d), (IV-e) и (IV-f), описанные аналогичным образом, так же, как если бы каждое и любое описание, вариант, вариант осуществления или аспект были указаны отдельно и индивидуально для всех формул.

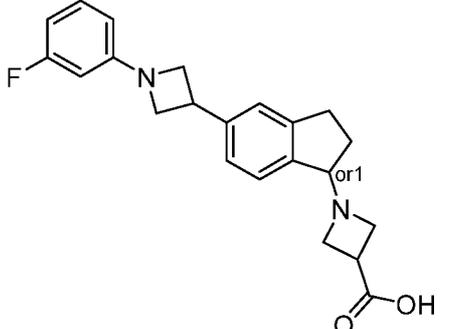
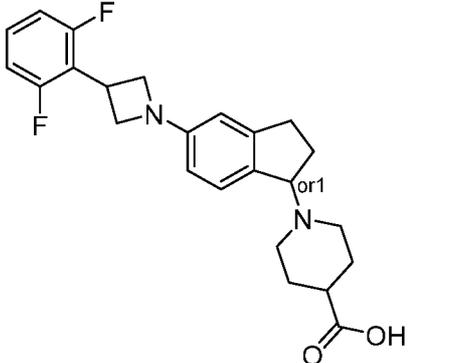
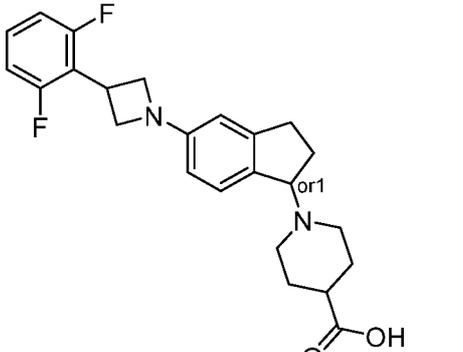
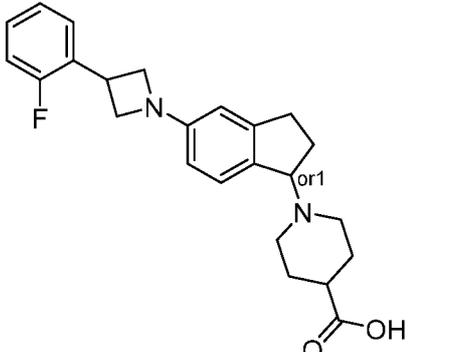
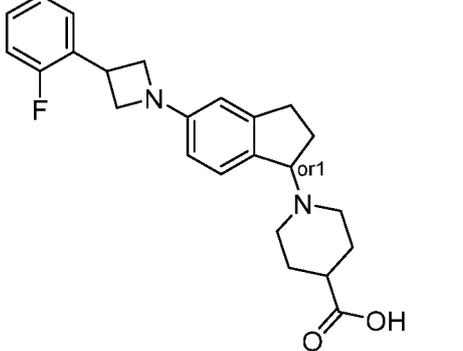
**[00131]** В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, выбранное из соединений в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль. Хотя некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, в том числе в Таблице 1, представлены в виде конкретных стереоизомеров и/или в нестереохимической форме, подразумевается, что в настоящем документе описаны любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы любого из соединений по настоящему раскрытию, включая соединения в Таблице 1.

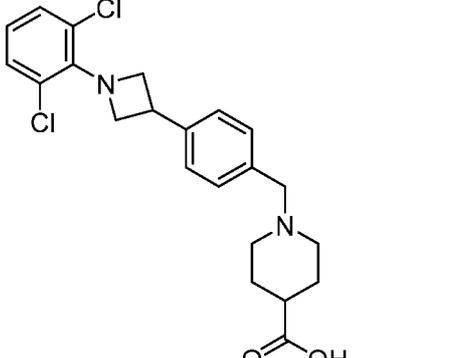
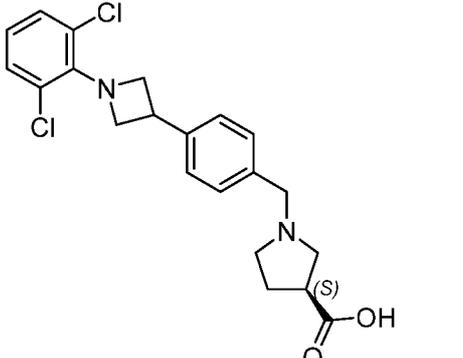
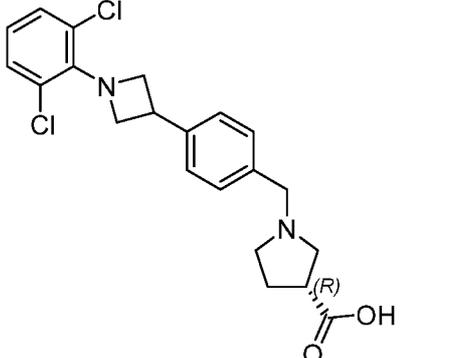
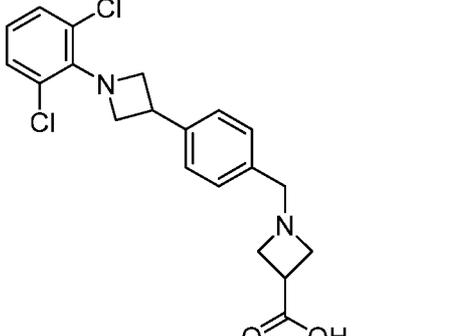
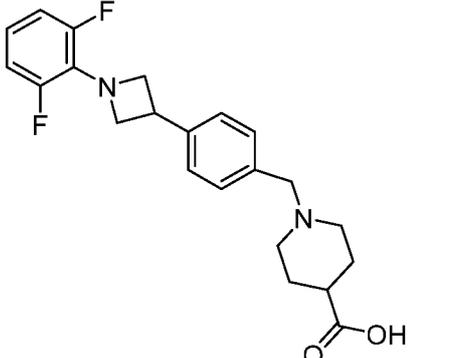
**Таблица 1.**

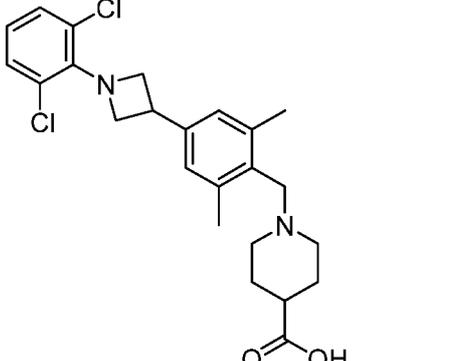
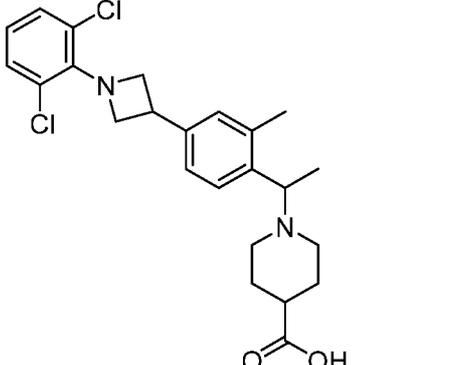
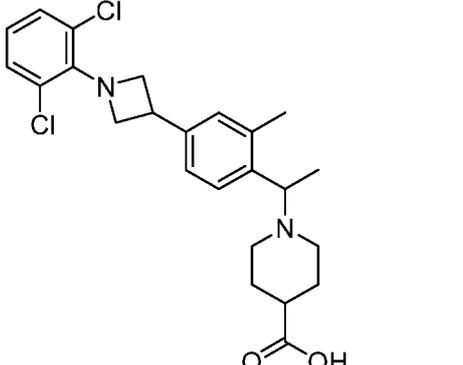
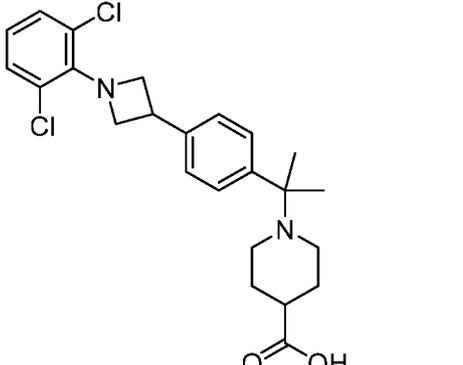
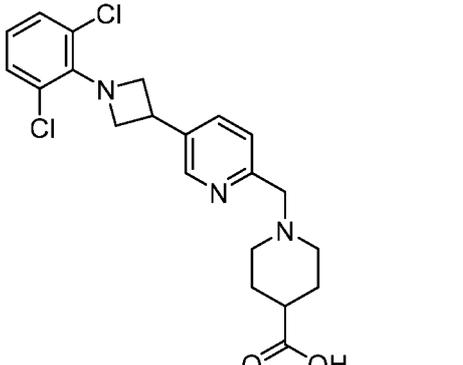
Соединение No.	Структура	Наименование
1a		<p>1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>
1b		<p>1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>

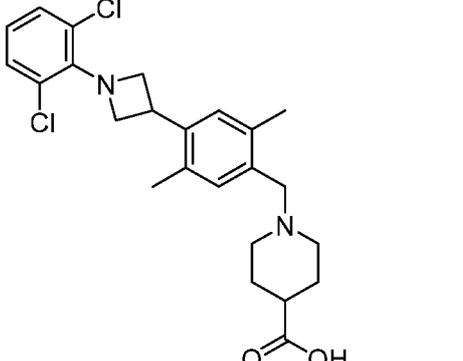
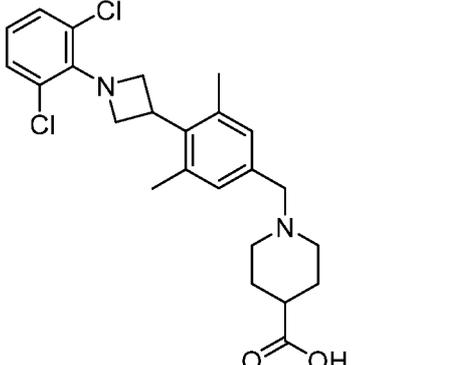
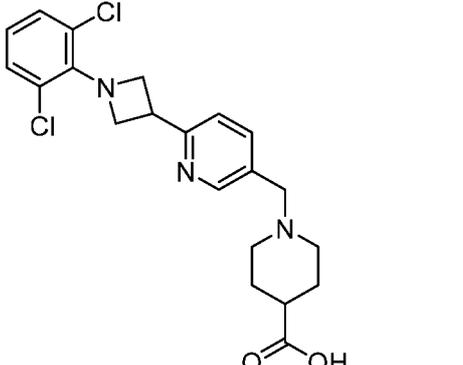
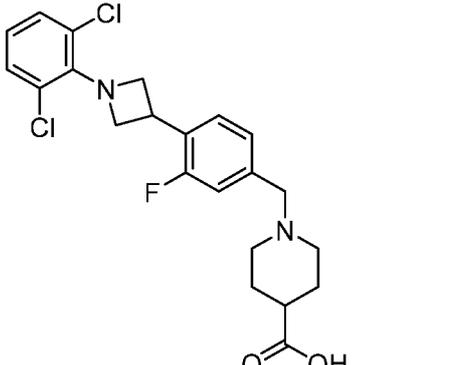
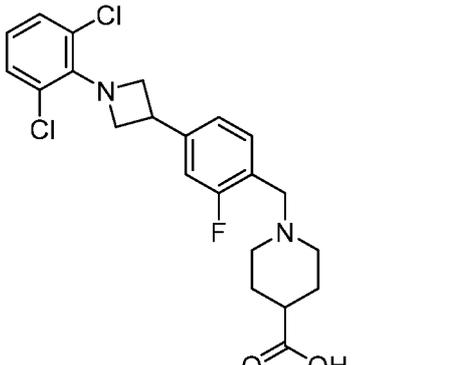
2a		<p>1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>
2b		<p>1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>
3a		<p>1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>
3b		<p>1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>
4a		<p>1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>

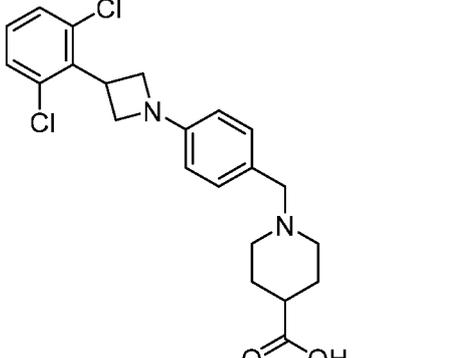
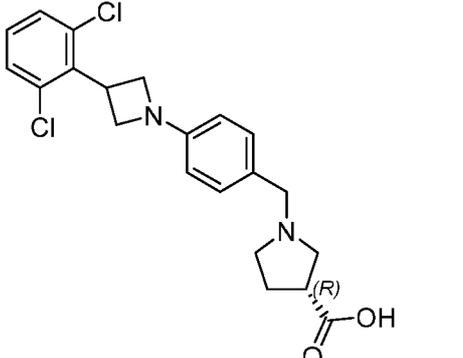
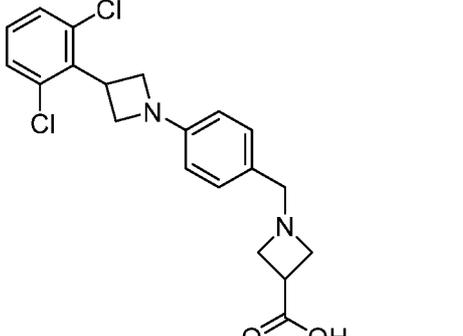
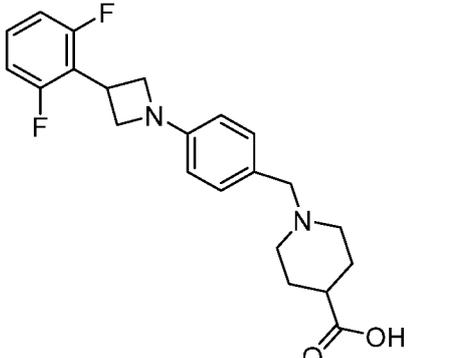
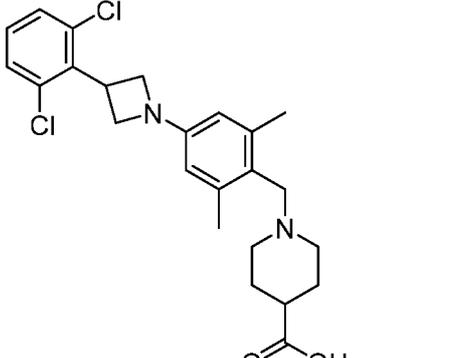
4b		<p>1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>
5		<p>1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>рацемическая</p>
6		<p>1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>рацемическая</p>
7		<p>1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота</p>
8a		<p>1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>

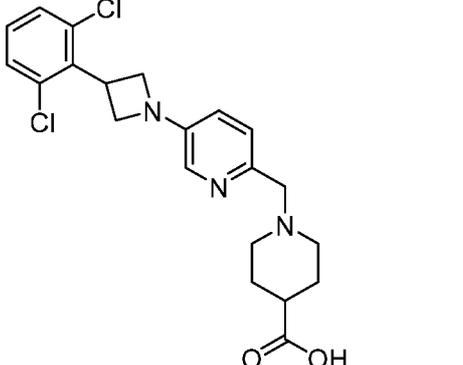
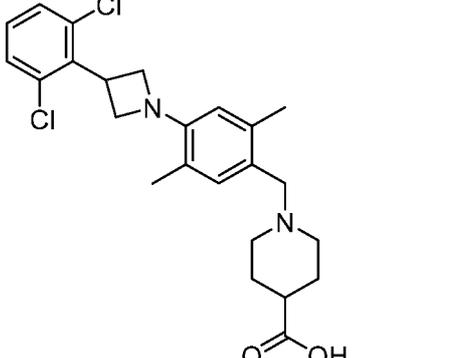
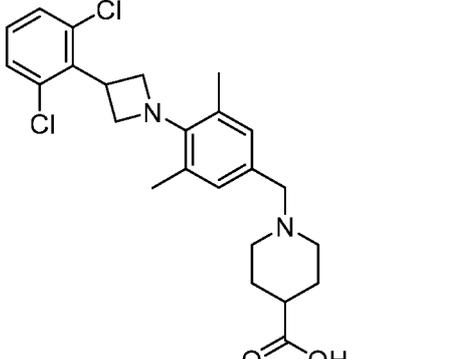
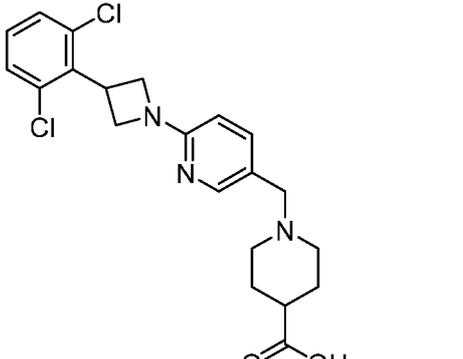
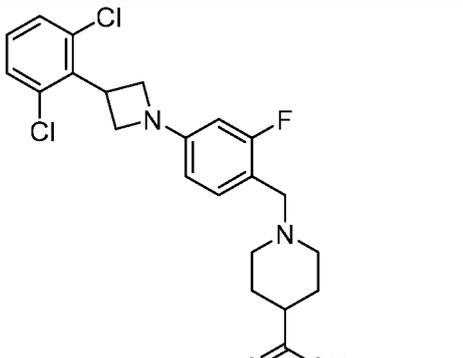
<b>8b</b>		<p>1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>
<b>9a</b>		<p>1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>
<b>9b</b>		<p>1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>
<b>10a</b>		<p>1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 1</p>
<b>10b</b>		<p>1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> <p>Энантиомер 2</p>

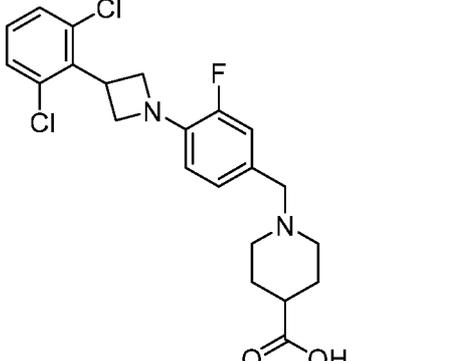
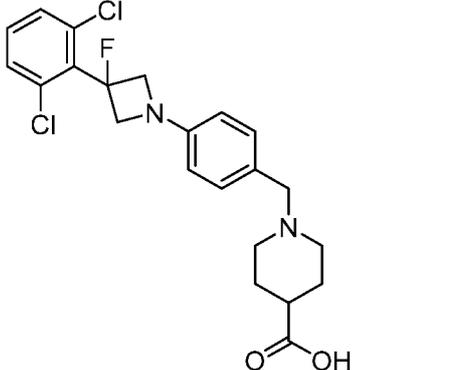
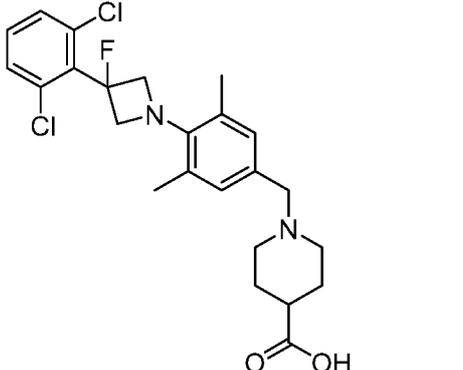
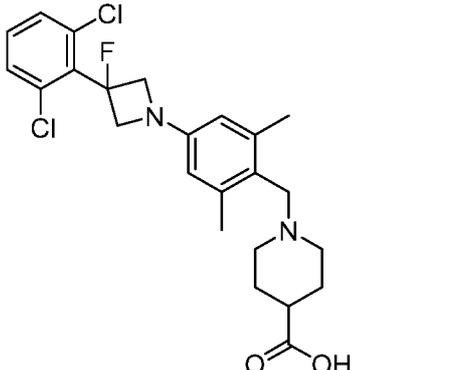
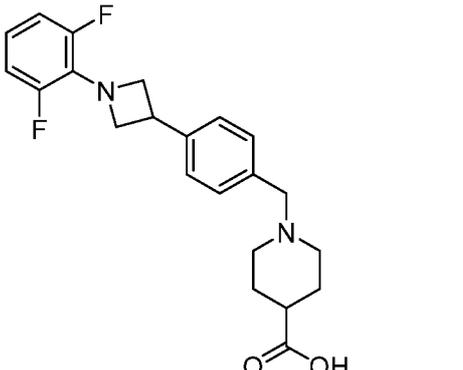
11		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)-азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
12a		(S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота
12b		(R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота
13		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоновая кислота
14		1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

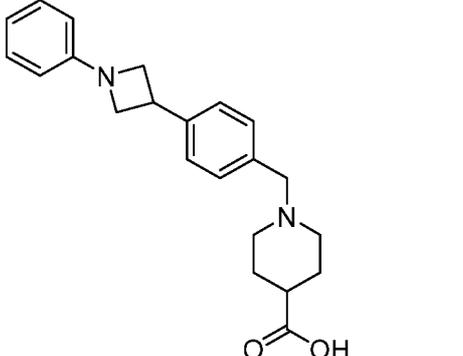
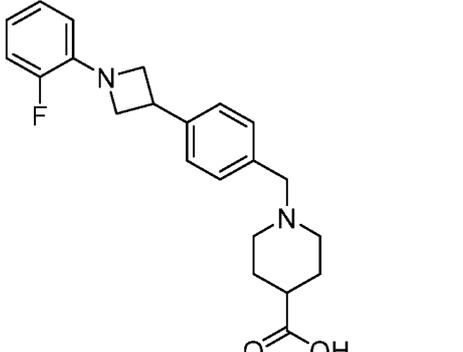
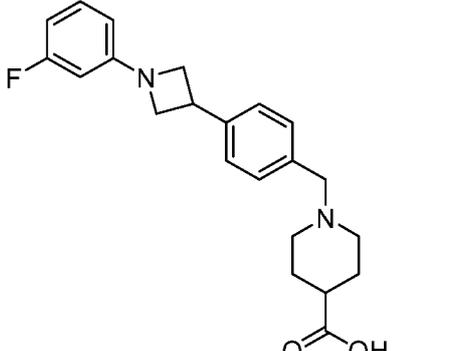
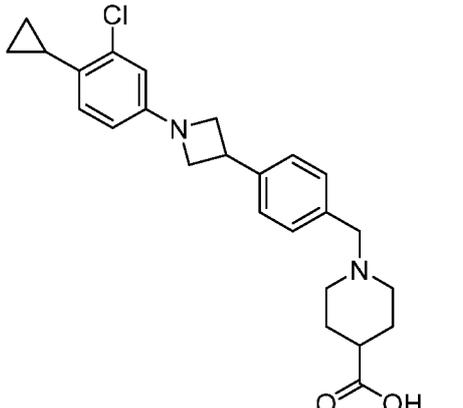
15		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
16a		1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота  Энантиомер 1
16b		1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота  Энантиомер 2
17		1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
18		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

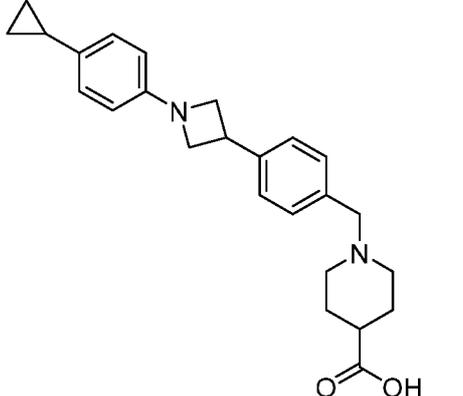
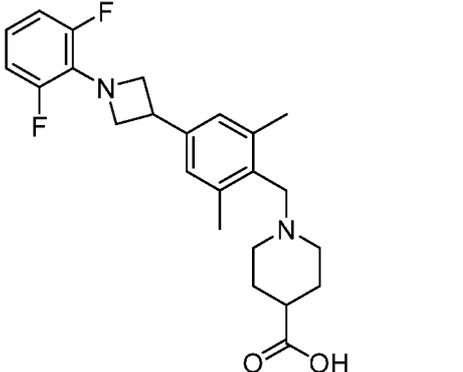
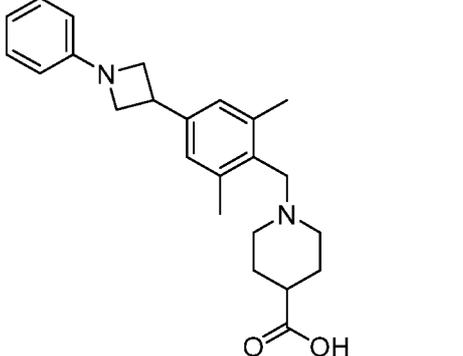
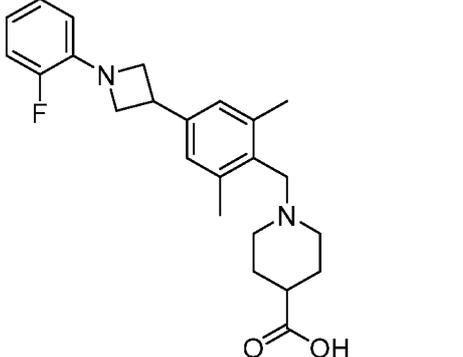
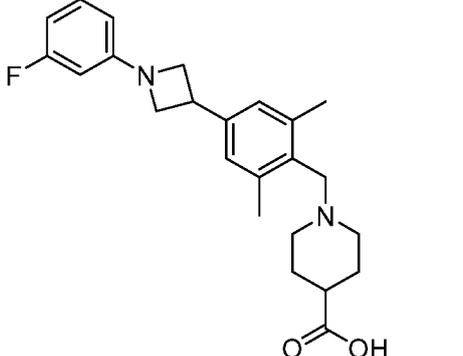
19		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
20		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
21		1-(((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
22		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
23		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

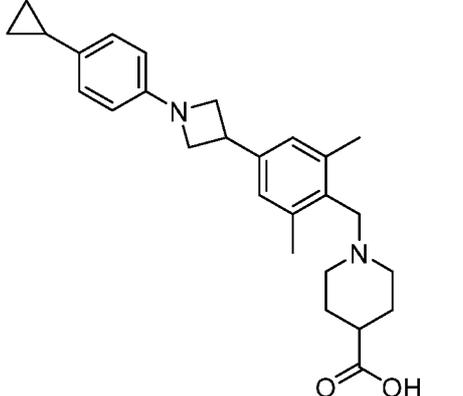
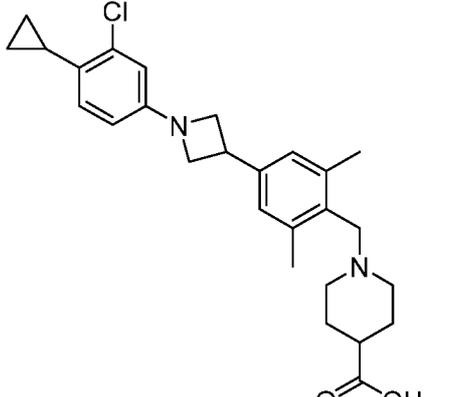
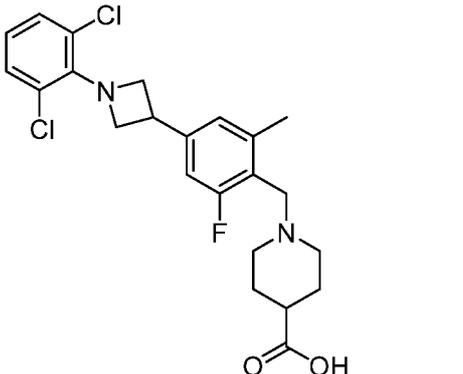
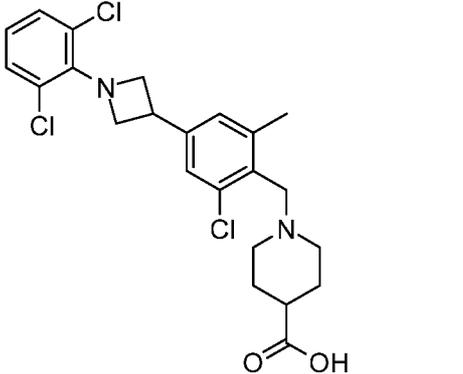
24		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
25		(R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота
26		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоновая кислота
27		1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
28		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

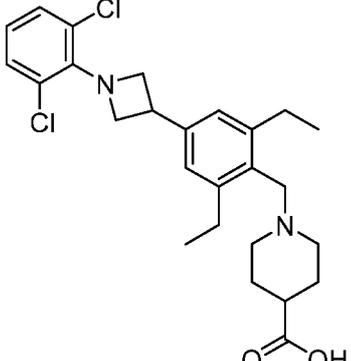
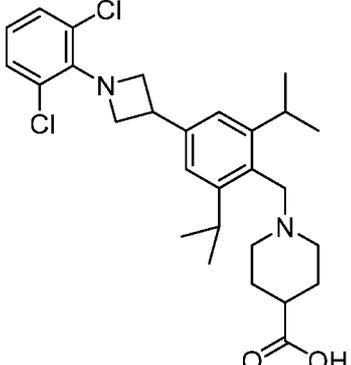
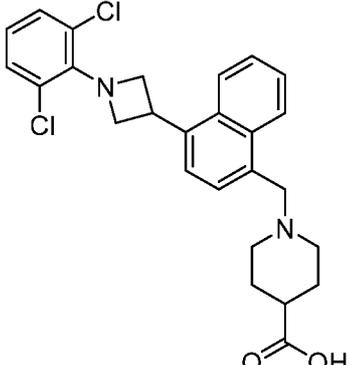
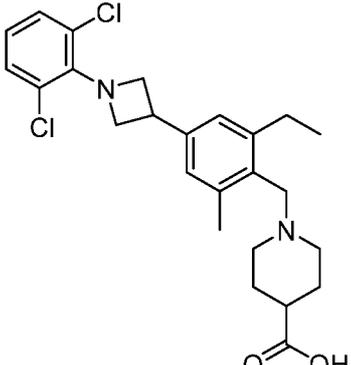
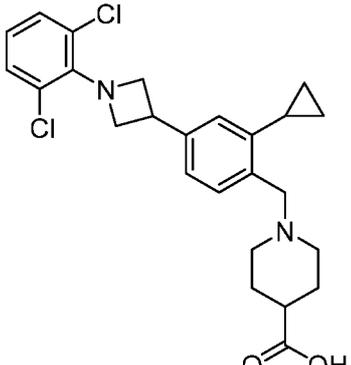
29		1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
30		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
31		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
32		1-(((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
33		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

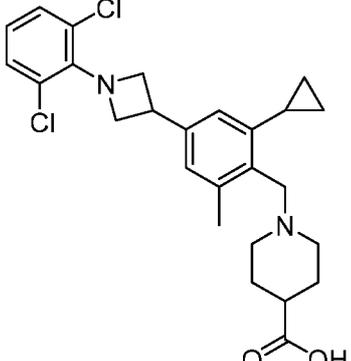
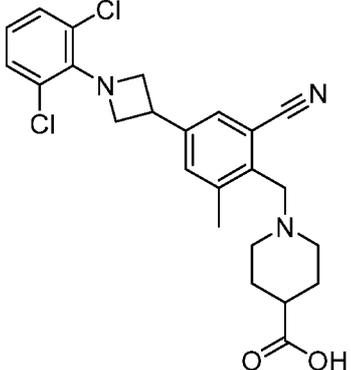
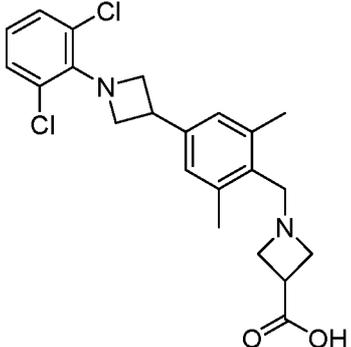
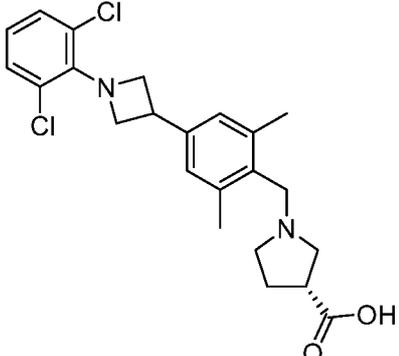
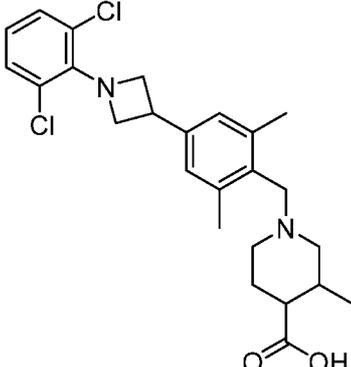
34		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
35		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
36		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
37		1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
38		1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

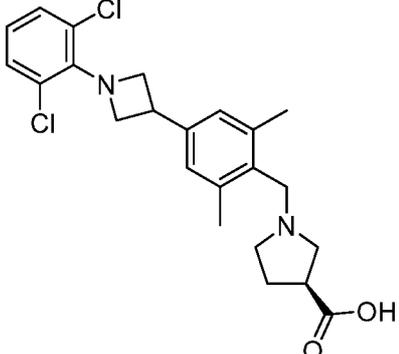
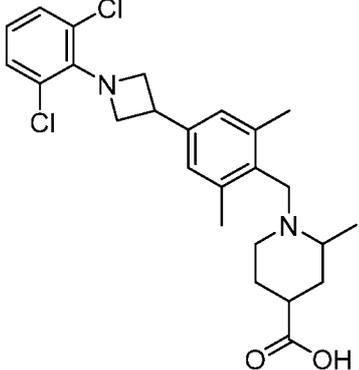
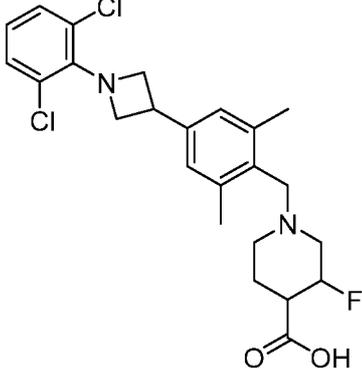
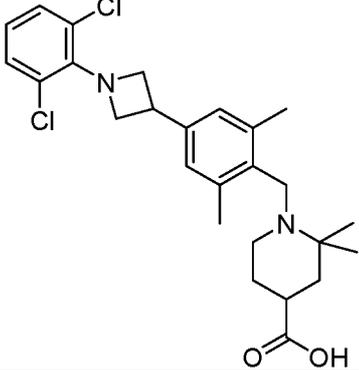
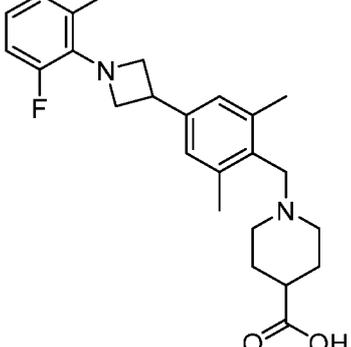
39		1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
40		1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
41		1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
42		1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

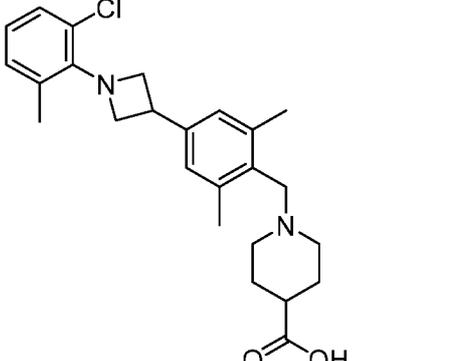
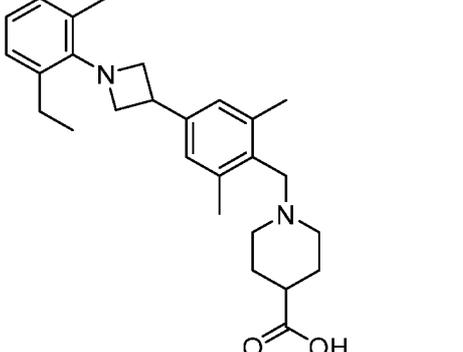
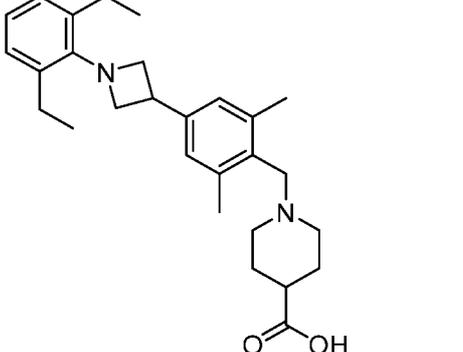
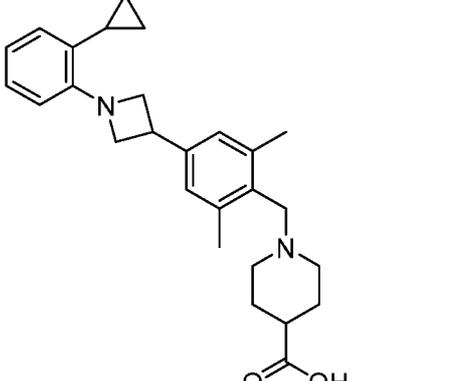
43		1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
44		1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
45		1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
46		1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
47		1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

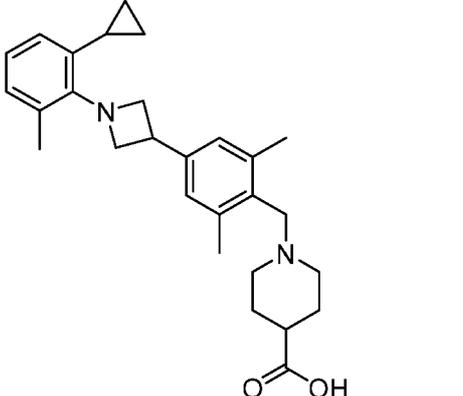
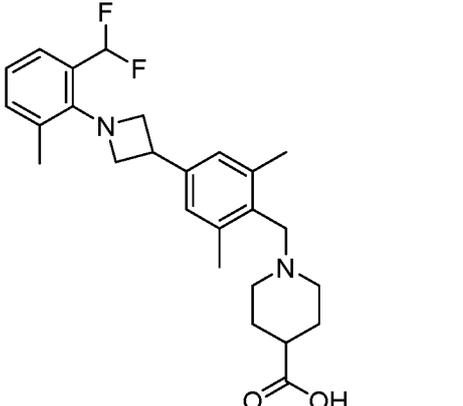
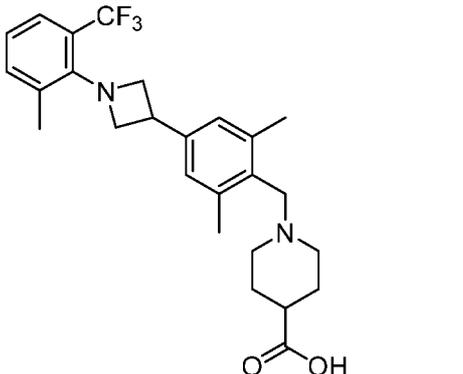
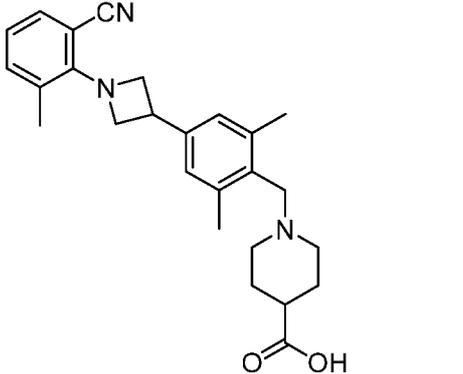
48		1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
49		1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
50		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
51		1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

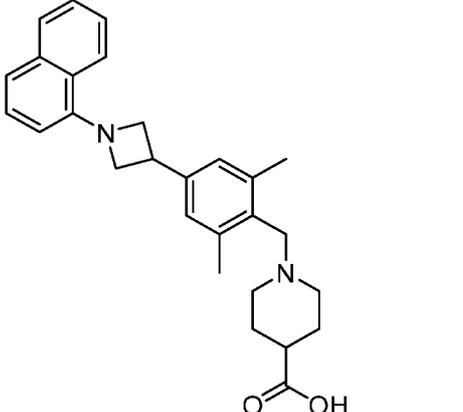
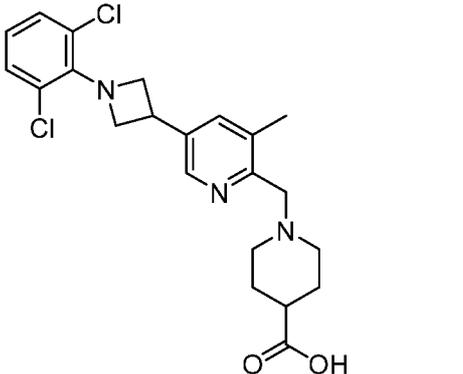
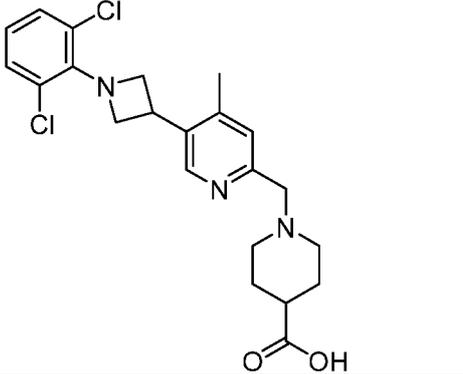
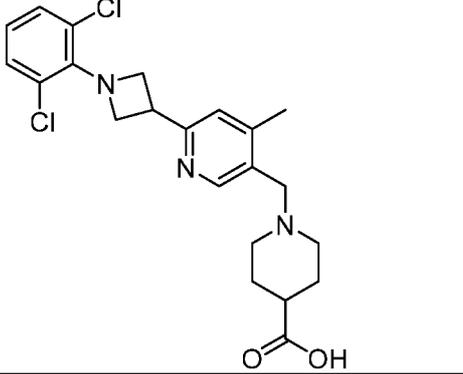
52		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
53		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
54		1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
55		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
56		1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

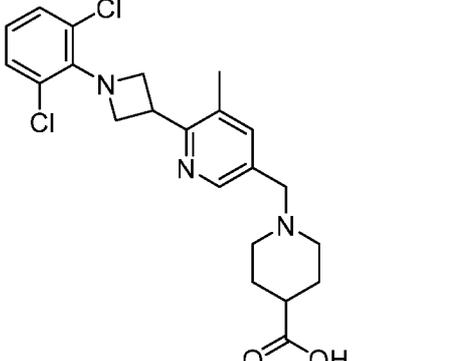
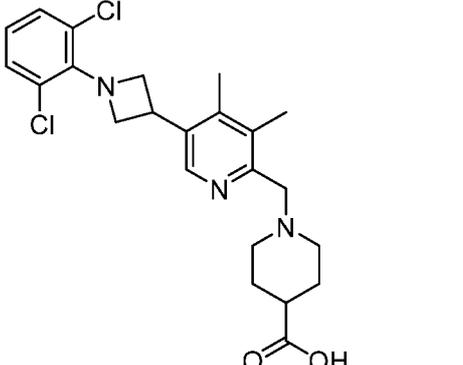
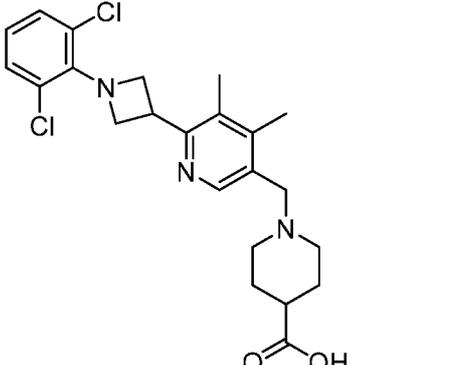
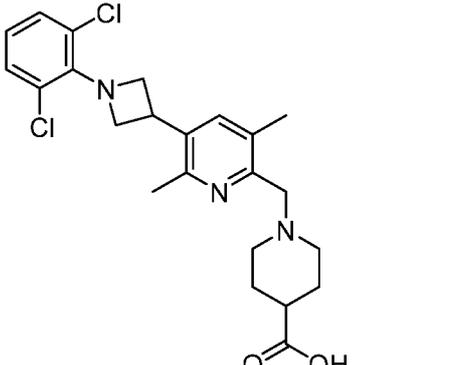
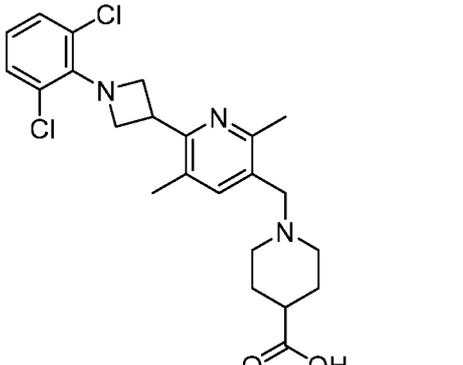
57		1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
58		1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
59		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоновая кислота
60		(R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота
61		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

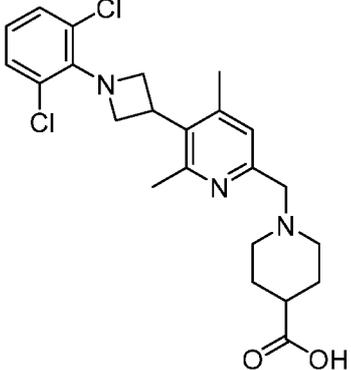
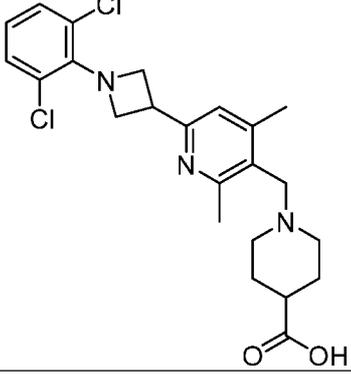
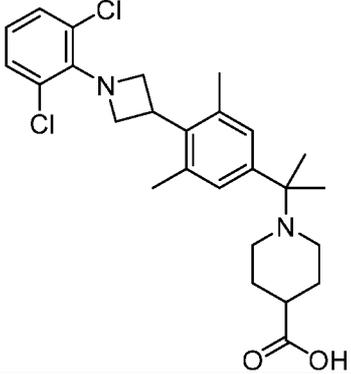
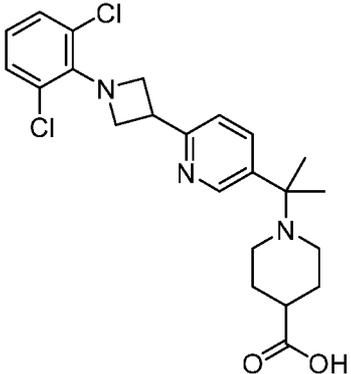
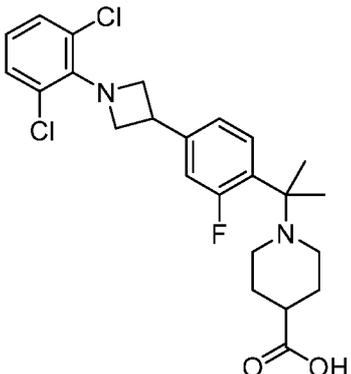
62		(S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота
63		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
64		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоновая кислота
65		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоновая кислота
66		1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

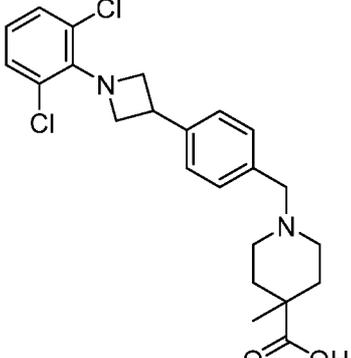
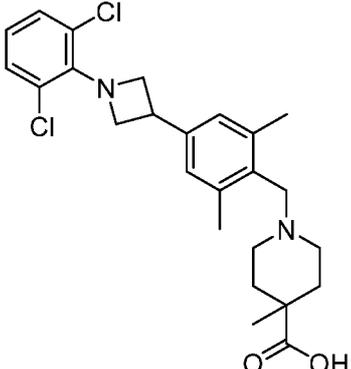
67		1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
68		1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
69		1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
70		1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

71		1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
72		1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
73		1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
74		1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

75		1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота
76		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
77		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
78		1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

79		1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
80		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
81		1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
82		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
83		1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

84		1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
85		1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
86		1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
87		1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
88		1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

89		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
90		1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

“or1” указывает, что абсолютная стереохимия не была определена.

или его фармацевтически приемлемая соль.

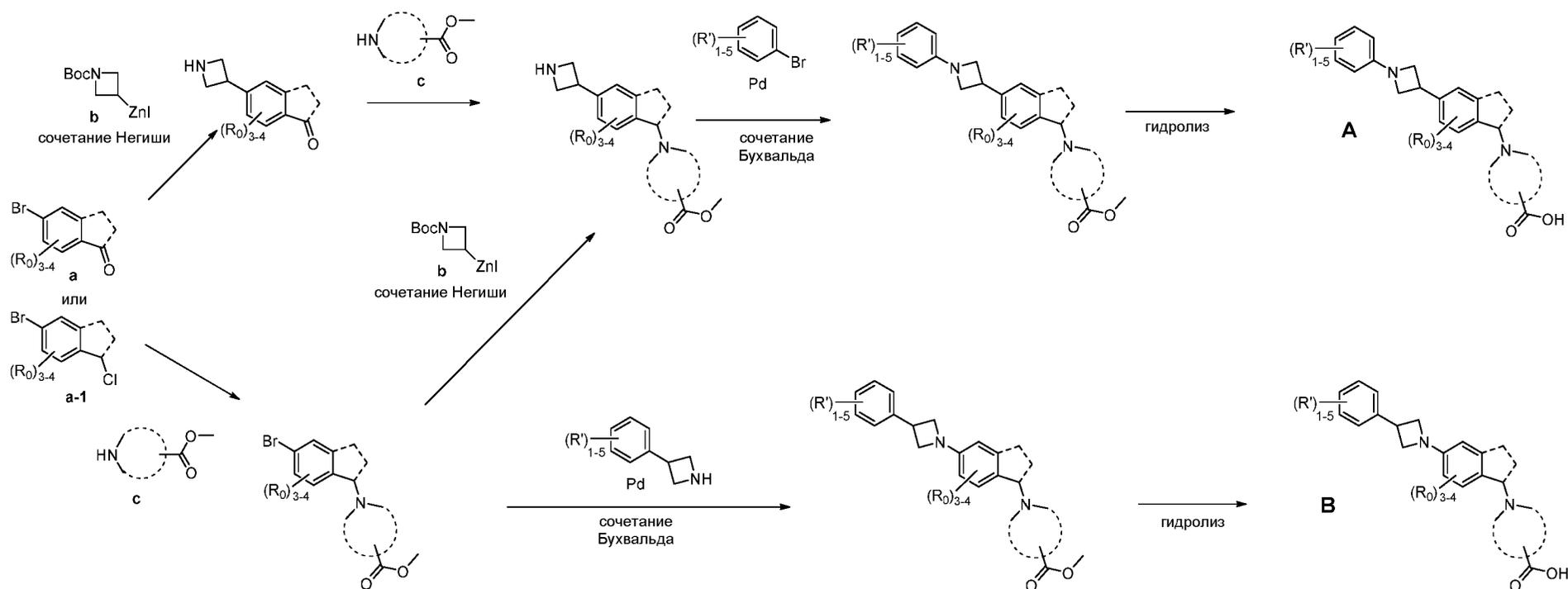
**[00132]** Следует понимать, что в настоящем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы только в том случае, если такие составляющие приводят к стабильным соединениям.

**[00133]** Кроме того, все соединения Формулы (I), которые существуют в форме свободного основания или кислоты, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующим неорганическим или органическим основанием или кислотой способами, известными специалисту в данной области. Соли соединений Формулы (I) могут быть преобразованы в форму их свободного основания или кислоты с помощью стандартных методик.

### Способы синтеза

**[00134]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены с применением общепринятых методик органического синтеза и коммерчески доступных исходных материалов или способов, представленных в настоящем документе. В качестве примера и без ограничения соединения Формулы (I) могут быть получены, как показано на Схеме 1, а также в примерах, изложенных здесь. Следует отметить, что специалист в данной области техники знает, как модифицировать способы, изложенные в иллюстративных схемах и примерах, для получения целевых продуктов.

## Схема 1.



где  $R'_1$  и  $R_0$  являются такими, как описано для Формулы (I), и каждая пунктирная линия представляет собой необязательную связь.

**[00135]** Как показано на Схеме 1, соединения общей формулы А могут быть синтезированы из арилбромида а или а-1 путем кросс-сочетания Негиши с азетидином b с последующим восстановительным аминированием эфиром аминокислоты с, кросс-сочетанием Бухвальда с арилбромидом и последующим гидролизом. В качестве альтернативы, соединения общей формулы А могут быть синтезированы из арилбромида а или а-1 путем сочетания с эфиром аминокислоты с с последующим кросс-сочетанием Негиши с азетидином b, кросс-сочетанием Бухвальда с арилбромидом и последующим гидролизом.

**[00136]** Соединения общей формулы В могут быть получены из арилбромида а или а-1 путем сочетания с эфиром аминокислоты с с последующим кросс-сочетанием Бухвальда с арилазетидином и последующим гидролизом, как показано на Схеме 1.

### **Способы применения**

**[00137]** Варианты осуществления по настоящему изобретению обеспечивают способ модуляции рецептора сфингозин-1-фосфата 5 (S1P5) у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). Модуляция (например, ингибирование или активация) S1P5 может быть оценена и показана с помощью целого ряда способов, известных в данной области. Наборы и коммерчески доступные анализы могут применяться для определения того, был ли и в какой степени модулирован S1P5 (например, ингибирован или активирован).

**[00138]** В одном аспекте в настоящем документе представлен способ модуляции S1P5, включающий приведение S1P5 в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I) или любого варианта осуществления или его вариации. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) ингибирует S1P5. В других вариантах осуществления соединение Формулы (I) активировывает S1P5. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) является агонистом S1P5. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) является антагонистом S1P5.

**[00139]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) модулирует активность S1P5 на около 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) модулирует активность S1P5 на около 1-100%, 5-100%, 10-100%, 15-100%, 20-100%, 25-100%, 30-100%, 35-100%, 40-100%, 45-100%, 50-100%, 55-100%, 60-100%, 65-100%, 70-100%, 75-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100%, 95-

100%, 5-95%, 5-90%, 5-85%, 5-80%, 5-75%, 5-70%, 5-65%, 5-60%, 5-55%, 5-50%, 5-45%, 5-40%, 5-35%, 5-30%, 5-25%, 5-20%, 5-15%, 5-10%, 10-90%, 20-80%, 30-70% или 40-60%.

**[00140]** В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). Неограничивающие примеры неврологического заболевания включают болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз (MS), амиотрофический боковой склероз (ALS), паралич Белла, атаксию, аневризму сосудов головного мозга, эпилепсию, приступ эпилепсии, острое повреждение спинного мозга, синдром Гийенна-Барре, менингит, болезнь Ниманна-Пика и болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, предрасположенному к неврологическому заболеванию, предотвращает развитие у субъекта каких-либо симптомов неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, у которого еще не проявляются симптомы неврологического заболевания, предотвращает развитие у субъекта каких-либо симптомов неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, уменьшает степень неврологического заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, стабилизирует неврологическое заболевание (предотвращает или задерживает ухудшение неврологического заболевания). В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, задерживает возникновение или рецидив неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, замедляет прогрессирование неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, обеспечивает частичную ремиссию неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение

соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, обеспечивает полную ремиссию неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, снижает дозу одного или более других лекарственных средств, необходимых для лечения неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, усиливает эффект другого лекарственного средства, применяемого для лечения неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, задерживает прогрессирование неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, повышает качество жизни субъекта, имеющего неврологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, продлевает выживаемость субъекта, имеющего неврологическое заболевание.

**[00142]** В одном аспекте в настоящем документе представлен способ предотвращения развития любых симптомов неврологического заболевания у субъекта, предрасположенного к неврологическому заболеванию, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения развития каких-либо симптомов неврологического заболевания у субъекта, у которого еще не проявляются симптомы неврологического заболевания, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I).

**[00143]** В некоторых аспектах в настоящем документе представлен способ уменьшения степени неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ стабилизации неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ предотвращает ухудшение неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ задерживает ухудшение неврологического заболевания.

**[00144]** В другом аспекте в настоящем документе представлен способ задержки возникновения или рецидива неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I).

**[00145]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ замедления прогрессирования неврологического заболевания у субъекта, при этом

способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает частичную ремиссию неврологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает полную ремиссию неврологического заболевания.

**[00146]** В дополнительных аспектах в настоящем документе представлен способ снижения дозы одного или более других лекарственных средств, необходимых для лечения неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ усиления эффекта другого лекарственного средства, применяемого для лечения неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I).

**[00147]** Также в настоящем документе представлен способ замедления прогрессирования неврологического заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ повышает качество жизни субъекта, имеющего неврологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления способ продлевает выживаемость субъекта, имеющего неврологическое заболевание.

**[00148]** В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения неврологических симптомов, вызванных заболеванием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения неврологических симптомов, вызванных заболеванием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, предрасположенному к заболеванию, вызывающему неврологические симптомы, предотвращает развитие у субъекта каких-либо неврологических симптомов. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, у которого еще нет неврологических симптомов заболевания, которое вызывает неврологические симптомы, предотвращает развитие у субъекта каких-либо неврологических симптомов. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, уменьшает степень неврологических симптомов, вызванных заболеванием, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, стабилизирует неврологические симптомы заболевания (предотвращает или задерживает

ухудшение неврологических симптомов). В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, задерживает возникновение или рецидив неврологических симптомов, вызванных заболеванием. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, замедляет прогрессирование неврологических симптомов, вызванных заболеванием. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, обеспечивает частичную ремиссию заболевания, которое вызывает неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, обеспечивает полную ремиссию заболевания, вызывающего неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, снижает дозу одного или более других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, которое вызывает неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, усиливает эффект другого лекарственного средства, применяемого для лечения неврологических симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, задерживает прогрессирование заболевания, которое вызывает неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, повышает качество жизни субъекта, имеющего заболевание, вызывающее неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления введение соединения Формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом, продлевает выживаемость субъекта, имеющего заболевание, вызывающее неврологические симптомы. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Ниманна-Пика.

**[00149]** В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) полезны для лечения расстройства, выбранного из следующих: болезнь Альцгеймера, артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный хронический артрит, артрит Лайма, псориазический артрит, реактивный артрит и септический артрит, спондилоартропатия, системная красная волчанка, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, инсулинозависимый сахарный диабет, тиреоидит, астма, аллергические заболевания, псориаз, дерматит, склеродермия, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата (включая, помимо прочего, отторжение костного мозга и солидного органа), острые или хронические иммунные заболевания, связанные с трансплантацией органов, саркоидоз, атеросклероз,

диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса, нефротический синдром, синдром хронической усталости, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейна-Геноха, микроскопический васкулит почек, хронический активный гепатит, увеит, септический шок, синдром токсического шока, септический синдром, кахексия, инфекционные заболевания, паразитарные заболевания, острый поперечный миелит, хорея Хантингтона, болезнь Паркинсона, инсульт, первичный билиарный цирроз печени, гемолитическая анемия, злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, болезнь Аддисона, спорадическая полигландулярная недостаточность I типа и полигландулярная недостаточность II типа, синдром Шмидта, (острый) респираторный дистресс-синдром взрослых, алоpecia, очаговая алоpecia, серонегативная артропатия, артропатия, болезнь Рейтера, псориазическая артропатия, язвенно-колитическая артропатия, энтеропатический синовит, хламидийная, иерсиниозная и сальмонеллез-ассоциированная артропатия, атероматозная болезнь/артериосклероз, атопическая аллергия, аутоиммунная буллезная болезнь, пузырьчатка обыкновенная, листовидная пузырьчатка, пемфигоид, линейная IgA-зависимая болезнь, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия с положительным тестом Кумбса, приобретенная пернициозная анемия, ювенильная пернициозная анемия, миалгический энцефалит/синдром хронической усталости, хронический кандидоз кожи и слизистых, гигантоклеточный артериит, первичный склерозирующий гепатит, криптогенный аутоиммунный гепатит, синдром приобретенного иммунодефицита, заболевания, связанные с приобретенным иммунодефицитом, гепатит В, гепатит С, общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогаммаглобулинемия), дилатационная кардиомиопатия, бесплодие, женское бесплодие, овариальная недостаточность, преждевременная овариальная недостаточность, фиброзная болезнь легких, заживление хронических ран, криптогенный фиброзирующий альвеолит, поствоспалительное интерстициальное заболевание легких, фиброз, интерстициальный пневмонит, заболевание соединительной ткани, ассоциированное с интерстициальным заболеванием легких, смешанное заболевание соединительной ткани, ассоциированное с заболеванием легких, ассоциированное с системным склерозом интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с ревматоидным артритом интерстициальное заболевание легких, заболевание легких, ассоциированное с системной красной волчанкой, заболевание легких, ассоциированное с дерматомиозитом/полимиозитом, заболевание легких, ассоциированное с болезнью Шегрена, заболевание легких, связанное с анкилозирующим спондилитом, васкулитное диффузное заболевание легких, заболевание

легких, связанное с гемосидерозом, интерстициальное заболевание легких, вызванное лекарственными средствами, лучевой фиброз, облитерирующий бронхиолит, хроническая эозинофильная пневмония, лимфоцитарная инфильтративная болезнь легких, постинфекционное интерстициальное заболевание легких, подагрический артрит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гепатит 1-го типа (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит), аутоиммунный гепатит 2-го типа (гепатит с антителами к LKM), аутоиммунно-опосредованная гипогликемия, инсулинорезистентность типа В с акантокератодермией, гипопаратиреоз, острое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органов, хроническое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органов, остеоартроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз 1-го типа, псориаз 2-го типа, идиопатическая лейкопения, аутоиммунная нейтропения, заболевания почек NOS, гломерулонефриты, микроскопический васкулит почек, болезнь Лайма, дискоидная красная волчанка, мужское бесплодие, идиопатическое или NOS, аутоиммунная реакция на сперматозоиды, рассеянный склероз (все подтипы), симпатическая офтальмия, легочная гипертензия, вторичная по отношению к заболеванию соединительной ткани, синдром Гудпасчера, легочная манифестация нодозного полиартериита, острая ревматическая лихорадка, ревматоидный спондилит, болезнь Стилла, системная склеродермия, синдром Шегрена, болезнь/артериит Такаясу, аутоиммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопения, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, гипертиреоз, зубный аутоиммунный гипотиреоз (болезнь Хашимото), атрофический аутоиммунный гипотиреоз, первичная микседема, факогенный увеит, первичный васкулит, витилиго, острое заболевание печени, хронические заболевания печени, алкогольный цирроз печени, алкогольное поражение печени, холестаза, идиосинкратическое заболевание печени, гепатит, индуцированный лекарственным средством, неалкогольный стеатогепатит, аллергия и астма, инфекция, вызванная стрептококками группы В (GBS), психические расстройства (например, депрессия и шизофрения), заболевания, опосредованные типом Th2 и типом Th1, острая и хроническая боль (различные формы боли), а также такие виды онкологических заболеваний, как рак легкого, молочной железы, желудка, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы и прямой кишки, и злокачественные новообразования кроветворной системы (лейкемия и лимфома), абеталипопротеинемия, акроцианоз, острые и хронические паразитарные или инфекционные процессы, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острая или хроническая бактериальная инфекция, острый

панкреатит, острая почечная недостаточность, аденокарциномы, предсердные эктопические систолы, комплекс СПИД-деменция, индуцированный алкоголем гепатит, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический ринит, отторжение аллотрансплантата, дефицит альфа-1-антитрипсина, боковой амиотрофический склероз, анемия, стенокардия, дегенерация клеток переднего рога спинного мозга, терапия антителом к CD3, антифосфолипидный синдром, реакции гиперчувствительности антирецепторов, аневризмы аорты и периферических сосудов, расслоение аорты, артериальная гипертензия, артериосклероз, артериовенозная фистула, атаксия, фибрилляция предсердий (стойкая или пароксизмальная), трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада, В-клеточная лимфома, отторжение костного трансплантата, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), блокада ножки пучка Гиса, лимфома Беркитта, ожоги, сердечные аритмии, синдром оглушенного миокарда, опухоли сердца, кардиомиопатия, воспалительная реакция при искусственном кровообращении, отторжение трансплантата хряща, церебеллярные кортикальные дегенерации, церебеллярные нарушения, хаотическая или мультифокальная предсердная тахикардия, нарушения, связанные с химиотерапией, хромомieloцитарный лейкоз (СМL), хронический алкоголизм, хронические воспалительные патологии, хронический лимфоцитарный лейкоз (СLL), хроническая обструктивная болезнь легких (СОPD), хроническая интоксикация салицилатами, колоректальная карцинома, застойная сердечная недостаточность, конъюнктивит, контактный дерматит, легочное сердце, ишемическая болезнь сердца, болезнь Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативный сепсис, муковисцидоз, расстройства, связанные с цитокиновой терапией, деменция боксеров, демиелинизирующие заболевания, геморрагическая лихорадка денге, дерматит, дерматологические состояния, диабет, сахарный диабет, диабетическая атеросклеротическая болезнь, деменция с тельцами Леви, дилатационная застойная кардиомиопатия, нарушения базальных ганглиев, синдром Дауна в среднем возрасте, двигательные расстройства, вызванные лекарственными средствами, блокирующими дофаминовые рецепторы ЦНС, чувствительность к лекарственным средствам, экзема, энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатия, эпиглоттит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барра, эритромиелалгия, экстрапирамидные и церебеллярные нарушения, семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отторжение имплантата эмбрионального тимуса, атаксия Фридрейха, функциональные нарушения периферических артерий, грибковый сепсис, газовая гангрена, язва желудка, клубочковый нефрит, отторжение трансплантата любого органа или ткани, грамотрицательный сепсис,

грамположительный сепсис, гранулемы, вызванные внутриклеточными микроорганизмами, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Галлервордена-Шпатца, тиреодит Хашимото, сенная лихорадка, отторжение трансплантата сердца, гемахроматоз, гемодиализ, гемолитико-уремический синдром/тромболитическая тромбоцитопеническая пурпура, кровотечение, гепатит (А), аритмии пучка Гиса, ВИЧ-инфекция/ВИЧ-нейропатия, болезнь Ходжкина, гиперкинетические двигательные расстройства, реакции гиперчувствительности, гиперчувствительный пневмонит, гипертензия, гипокинетические двигательные расстройства, оценка гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, идиопатическая болезнь Аддисона, идиопатический фиброз легких, опосредованная антителами цитотоксичность, астения, детская спинальная мышечная атрофия, воспаление аорты, вирус гриппа А, воздействие ионизирующей радиации, иридоциклит/увеит/неврит зрительного нерва, ишемия, ишемически-реперфузионное повреждение, ишемический инсульт, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильная спинальная мышечная атрофия, саркома Капоши, отторжение трансплантата почки, легионелла, лейшманиоз, проказа, поражение кортикоспинальной системы, липедема, отторжение трансплантата печени, лимфедема, малярия, злокачественная лимфома, злокачественный гистиоцитоз, злокачественная меланома, менингит, менингококкемия, метаболические/идиопатические заболевания, мигрень, митохондриальное мультисистемное нарушение, смешанное заболевание соединительной ткани, моноклональная гаммапатия, множественная миелома, множественные системные дегенерации (Менцеля, Дежерина-Тома, Шая-Дрейджера и Мачадо-Джозефа), миастения гравис, внутриклеточные *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, миелодипластический синдром, инфаркт миокарда, ишемические нарушения миокарда, карцинома носоглотки, хронические заболевания легких новорожденных, нефрит, нефроз, нейродегенеративные заболевания, нейрогенные мышечные атрофии I, нейтропеническая лихорадка, неходжкинская лимфома, окклюзия брюшной аорты и ее ветвей, окклюзивные артериальные нарушения, окт3-терапия, орхит/эпидидимит, орхит/реверсивные процедуры после вазэктомии, органомегалия, остеопороз, отторжение трансплантата поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, паранеопластический синдром/гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, отторжение трансплантата паращитовидной железы, воспалительное заболевание органов малого таза, круглогодичный ринит, заболевание перикарда, периферическое атеросклеротическое заболевание, заболевания периферических сосудов, перитонит, пернициозная анемия, пневмония *Pneumocystis carinii*, пневмония, синдром ROEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и

синдром кожных изменений), постперфузионный синдром, постгемодиализный синдром, посткардиотомный синдром после инфаркта миокарда, преэклампсия, прогрессирующий надъядерный паралич, первичная легочная гипертензия, лучевая терапия, феномен и болезнь Рейно, болезнь Рейно, болезнь Рефсума, регулярная тахикардия с узким комплексом QRS, реноваскулярная гипертензия, реперфузионное повреждение, рестриктивная кардиомиопатия, саркомы, склеродермия, сенильная хорей, сенильная деменция с тельцами Леви, серонегативные артропатии, шок, серповидно-клеточная анемия, отторжение кожного аллотрансплантата, синдром кожных изменений, отторжение трансплантата тонкого кишечника, солидные опухоли, специфические аритмии, спинальная атаксия, спинно-мозжечковые дегенерации, стрептококковый миозит, структурные поражения мозжечка, подострый склерозирующий панэнцефалит, обморок, сифилис сердечно-сосудистой системы, системная анафилаксия, синдром системного воспалительного ответа, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, Т-клеточные или FAB ALL, телеангиэктазия, облитерирующий тромбангиит, тромбоцитопения, токсичность, трансплантаты, травма/кровотечение, реакции гиперчувствительности III типа, гиперчувствительности IV типа, нестабильная стенокардия, уремия, уросепсис, крапивница, заболевания клапанов сердца, варикозное расширение вен, васкулит, заболевания вен, венозный тромбоз, фибрилляция желудочков, вирусные и грибковые инфекции, энцефалит с высоким риском смертельного исхода/асептический менингит, гемофагоцитарный синдром с высоким риском смертельного исхода, синдром Вернике-Корсакова, болезнь Вильсона, отторжение ксенотрансплантата любого органа или ткани, острая боль, возрастное нарушение памяти (ААМ), тревожное расстройство дефицита внимания, синдром дефицита внимания в целом, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярное расстройство, боль при онкологическом заболевании, синдромы центральной нейропатической боли, центральная постинсультная боль, нейропатия, вызванная химиотерапией, когнитивные дефициты и дисфункция при психических расстройствах, когнитивные дефициты, связанные со старением и нейродегенерацией, когнитивные дефициты, связанные с диабетом, когнитивные дефициты при шизофрении, комплексный регионарный болевой синдром, снижение когнитивных функций при болезни Альцгеймера и связанной с ним деменции, дефицит внимания, деменция, деменция, связанная с синдромом Дауна, деменция, связанная с тельцами Леви, депрессия при синдроме Кушинга, снижение функции ЦНС, связанное с черепно-мозговой травмой, заболевания с дефицитом памяти, головокружение, наркомания, эпилепсия, ВИЧ-сенсорная нейропатия,

болезнь Хантингтона, гипералгезия, включая нейропатическую боль, воспаление и воспалительные расстройства, воспалительная гипералгезия, воспалительная боль, синдром инсулинорезистентности, смена часовых поясов, нарушение кровообращения, обучаемость, большое депрессивное расстройство, медуллярная карцинома щитовидной железы, болезнь Меньера, метаболический синдром, умеренное когнитивное нарушение, изменение настроения, укачивание, боль при рассеянном склерозе, нарколепсия, потребность в росте новых кровеносных сосудов, связанная с васкуляризацией кожных трансплантатов и отсутствием кровообращения, потребность в росте новых кровеносных сосудов, связанная с заживлением ран, невропатическая боль, невропатия, вторичная невропатия по отношению к опухолевой инфильтрации, невоспалительная боль, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство, болезненная диабетическая невропатия, паническое расстройство, боль при болезни Паркинсона, патологическая сонливость, фантомные боли в ампутированных конечностях, заболевание Пика, синдром поликистозных яичников, посттравматическое стрессовое расстройство, постгерпетическая невралгия, боль после мастэктомии, послеоперационная боль, психотическая депрессия, шизоаффективное расстройство, судороги, сенильная деменция, септический синдром, нарушения сна, отказ от курения, боль при травме спинного мозга, стероид-индуцированный острый психоз, подкатегории нейропатической боли, включая периферические нейропатические болевые синдромы, злоупотребление лекарственными средствами, включая злоупотребление алкоголем, синдром X, синдром Туретта, терапевтически резистентная депрессия, невралгия тройничного нерва, диабет II типа, головокружение и вестибулярные нарушения.

**[00150]** В настоящем документе также представлено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе, раскрытом в настоящем документе.

**[00151]** В дополнительном аспекте в настоящем документе представлено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства по способу, раскрытому в настоящем документе.

#### **Фармацевтические композиции и пути введения**

**[00152]** Соединения по настоящему изобретению могут быть введены субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме лекарственных средств, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории,

инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии.

**[00153]** Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть введены субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме лекарственных средств, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть приготовлены общепринятыми способами с применением обычных органических или неорганических добавок, таких как наполнитель (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее вещество (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и базисный воск (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений Формулы (I) в фармацевтической композиции может находиться на уровне, обеспечивающем целевой эффект; например, от около 0,005 мг/кг массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела субъекта в единице дозирования как для перорального, так и для парентерального введения.

**[00154]** Доза соединения Формулы (I), которую следует вводить субъекту, варьируется в довольно широких пределах и может зависеть от решения практикующего врача. В общем, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть введены от одного до четырех раз в день в дозе от около 0,001 мг/кг массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела субъекта, но вышеуказанная дозировка может быть соответствующим образом изменена в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья субъекта и типа введения. В одном варианте осуществления доза составляет от около 0,001 мг/кг массы тела

субъекта до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,01 мг/кг массы тела субъекта до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,05 мг/кг массы тела субъекта до около 1 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,1 мг/кг массы тела субъекта до около 0,75 мг/кг массы тела субъекта или около 0,25 мг/кг от массы тела субъекта до около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления вводят одну дозу в день. В любом конкретном случае количество вводимого соединения Формулы (I) будет зависеть от таких факторов, как растворимость активного компонента, применяемая композиция и путь введения.

**[00155]** В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) вводят субъекту в дозе от около 0,01 мг/день до около 750 мг/день, от около 0,1 мг/день до около 375 мг/день, около 0,1 мг /день до около 150 мг/день, от около 0,1 мг/день до около 75 мг/день, от около 0,1 мг/день до около 50 мг/день, от около 0,1 мг/день до около 25 мг/день или около 0,1 мг/день до около 10 мг/день.

**[00156]** В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены составы с единичным дозированием, которые содержат от около 0,1 мг и до 500 мг, от около 1 мг и до 250 мг, от около 1 мг и до около 100 мг, от около 1 мг и до около 50 мг, от около 1 мг и до 25 мг или от около 1 мг и до около 10 мг соединения Формулы (I).

**[00157]** В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлены составы с единичным дозированием, содержащие около 0,1 мг или около 100 мг соединения Формулы (I).

**[00158]** В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены составы с единичным дозированием, которые содержат 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 125 мг, 140 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 280 мг, 350 мг, 500 мг, 560 мг, 700 мг, 750 мг, 1000 мг или 1400 мг соединения Формулы (I).

**[00159]** Соединение Формулы (I) может быть введено один, два, три, четыре или более раз в день. В конкретном варианте осуществления дозы 100 мг или менее вводят один раз в день, и дозы более 100 мг вводят два раза в день в количестве, равном половине общей суточной дозы.

**[00160]** Соединение Формулы (I) может быть введено перорально по соображениям удобства. В одном варианте осуществления при пероральном введении соединение Формулы (I) вводят с пищей и водой. В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) или любой другой жидкости и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

**[00161]** Соединения, раскрытые в настоящем документе, также могут быть введены внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, чрескожно, внутривенно, подкожно,

интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, чрескожно, ректально, через слизистую оболочку, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения оставлен на усмотрение практикующего врача и может частично зависеть от места заболевания.

**[00162]** В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены капсулы, содержащие соединение Формулы (I) без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или несущей среды.

**[00163]** В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены композиции, содержащие эффективное количество соединения Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или несущую среду, где фармацевтически приемлемый носитель или несущая среда может содержать вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

**[00164]** Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев и суспензий и тому подобное. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали суточную дозу или подходящую часть суточной дозы в единице дозирования, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или подходящий объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы готовят из водорастворимых солей, таких как гидрохлориды. В общем, все композиции готовят способами, известными в фармацевтической химии. Капсулы могут быть получены путем смешивания соединения Формулы (I) с подходящим носителем или разбавителем и заполнения капсул необходимым количеством смеси. Обычные носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал различных видов, порошкообразную целлюлозу, особенно кристаллическую и микрокристаллическую целлюлозу, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновую муку и подобные съедобные порошки.

**[00165]** Таблетки могут быть получены путем прямого прессования, влажной грануляции или сухой грануляции. Их составы обычно включают разбавители, связующие, смазывающие вещества и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичные связующие агенты для таблеток представляют собой такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как

лактоза, фруктоза, глюкоза и тому подобное. Подходящими также являются натуральные и синтетические камеди, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. Связующими агентами также могут служить полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски.

**[00166]** В составе таблетки может быть необходимо наличие смазывающего агента для предотвращения прилипания таблетки и пуансонов таблеточного пресса к красителю. Смазывающий агент может быть выбран из таких способствующих скольжению твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и камеди. Более конкретно, могут применяться, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа и карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для изменения свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с применением в составе таких веществ, как маннит.

**[00167]** Когда желательно ввести соединение Формулы (I) в виде суппозитория, могут применяться типичные основы. Масло какао представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать путем добавления восков, чтобы немного повысить температуру плавления. Широко применяются смешивающиеся с водой основы суппозитория, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

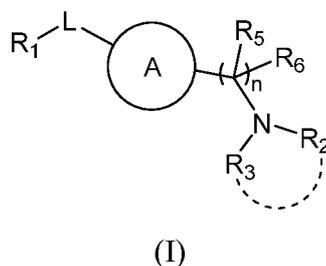
**[00168]** Действие соединения Формулы (I) может быть отсрочено или продлено с помощью соответствующего состава. Например, медленно растворимая гранула соединения Формулы (I) может быть приготовлена и включена в таблетку или капсулу, или находиться в виде имплантируемого устройства с медленным высвобождением. Способ также включает изготовление гранул с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью таких гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, устойчивой к растворению в течение прогнозируемого периода времени. Даже парентеральные лекарственные средства могут быть приготовлены с пролонгированным действием путем растворения или суспендирования соединения Формулы (I) в масляных

или эмульгированных несущих средах, которые обеспечивают медленное распределение в сыворотке крови.

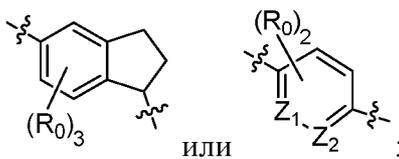
### Иллюстративные варианты осуществления

[00169] Настоящее изобретение дополнительно описано посредством следующих вариантов осуществления. Отличительные признаки каждого из вариантов осуществления сочетаются с любыми отличительными признаками других вариантов осуществления, где это целесообразно и практически осуществимо.

[00170] Вариант осуществления P1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо А представляет собой

или

$Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляют собой  $CR_0$  или N;

L представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила;

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил, галоген,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_1$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$  арил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода;

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_2$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ;

или пунктирная линия между  $R_2$  и  $R_3$  обозначает кольцевую структуру, где  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ ;

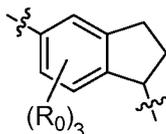
x имеет значения 1-5;

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ , галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси;

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил; и

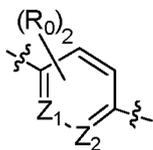
n имеет значения 0 или 1.

**[00171]** Вариант осуществления P2. Соединение по варианту осуществления P1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо A представляет собой

**[00172]** Вариант осуществления P3. Соединение по варианту осуществления P1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо A представляет собой

**[00173]** Вариант осуществления P4. Соединение по варианту осуществления P3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z_1$  и  $Z_2$  каждый независимо представляют собой  $\text{CR}_0$ .

**[00174]** Вариант осуществления P5. Соединение по варианту осуществления P3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z_1$  представляет собой N; и

$Z_2$  представляет собой  $\text{CR}_0$ .

**[00175]** Вариант осуществления P6. Соединение по варианту осуществления P3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z_1$  представляет собой  $\text{CR}_0$ ; и

$Z_2$  представляет собой N.

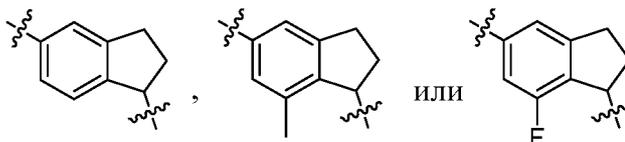
**[00176]** Вариант осуществления P7. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкил, галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  галоалкил или  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкокси.

**[00177]** Вариант осуществления P8. Соединение по варианту осуществления P7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, метил, Cl, F,  $-\text{CF}_3$  или  $-\text{OCH}_3$ .

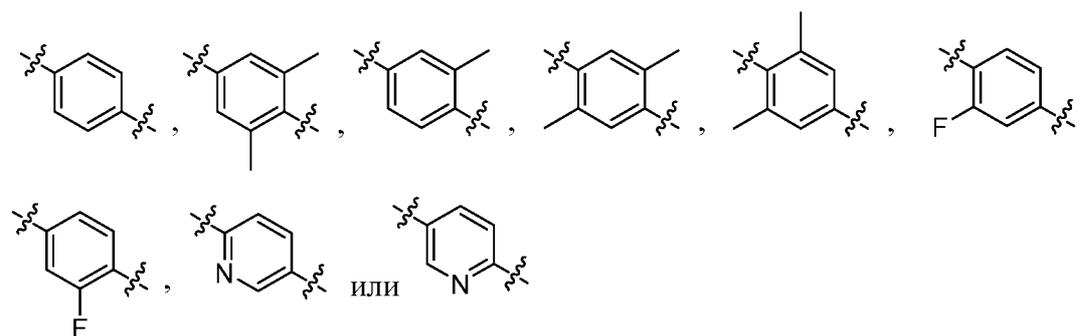
**[00178]** Вариант осуществления P9. Соединение по любому из вариантов осуществления P1, P2, P7 и P8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



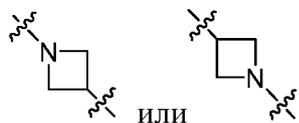
кольцо А представляет собой

**[00179]** Вариант осуществления P10. Соединение по любому из вариантов осуществления P1 и P3-P8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой

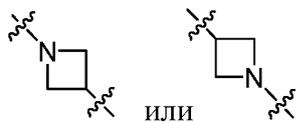


**[00180]** Вариант осуществления P11. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



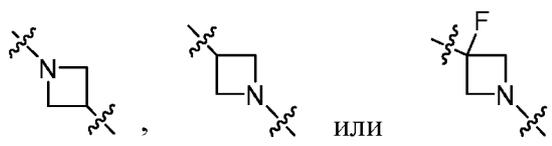
L представляет собой , каждый которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила.

**[00181]** Вариант осуществления P12. Соединение по варианту осуществления P11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



L представляет собой , каждый которых необязательно замещен одним F, Cl или метилом.

**[00182]** Вариант осуществления P13. Соединение по варианту осуществления P12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



L представляет собой

**[00183]** Вариант осуществления P14. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R' группами, где данный гетероарил содержит 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода.

**[00184]** Вариант осуществления P15. Соединение по варианту осуществления P14 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R' группами.

**[00185]** Вариант осуществления P16. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P15 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R' независимо представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил.

**[00186]** Вариант осуществления P17. Соединение по варианту осуществления P16 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

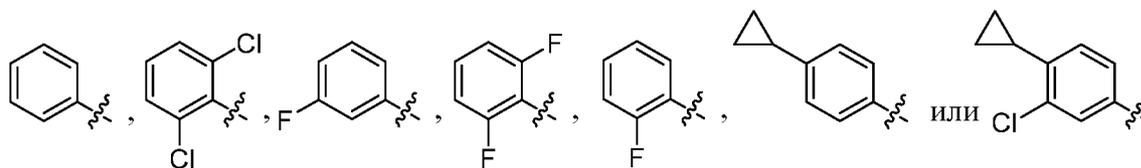
каждый R' независимо представляет собой галоген или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил.

**[00187]** Вариант осуществления P18. Соединение по варианту осуществления P17 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R' независимо представляет собой F, Cl или циклопропил.

**[00188]** Вариант осуществления P19. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P18 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой



**[00189]** Вариант осуществления P20. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>2</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CO<sub>2</sub>H; и

x имеет значения 1-3.

**[00190]** Вариант осуществления P21. Соединение по варианту осуществления P20 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



**[00191]** Вариант осуществления P22. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-3  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

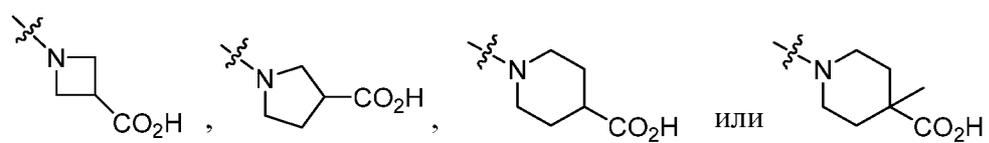
**[00192]** Вариант осуществления P23. Соединение по варианту осуществления P22 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ , галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  галоалкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкокси.

**[00193]** Вариант осуществления P24. Соединение по варианту осуществления P23 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ , метил, Cl,  $-\text{CF}_3$  или  $-\text{OCH}_3$ .

**[00194]** Вариант осуществления P25. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P19 и P22-P24 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



**[00195]** Вариант осуществления P26. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P25 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$n$  равно 0.

**[00196]** Вариант осуществления P27. Соединение по любому из вариантов осуществления P1-P25 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$n$  равно 1.

**[00197]** Вариант осуществления P28. Соединение по варианту осуществления P27 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  алкил.

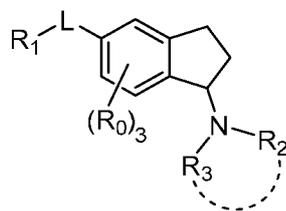
**[00198]** Вариант осуществления P29. Соединение по варианту осуществления P28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или метил.

**[00199]** Вариант осуществления P30. Соединение по варианту осуществления P29 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

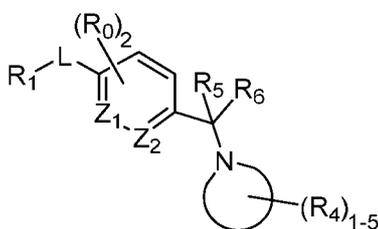
$-\text{CR}_5\text{R}_6-$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ .

**[00200]** Вариант осуществления P31. Соединение по любому из вариантов осуществления P1, P2, P7-P9 и P11-P26 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет Формулу (II):

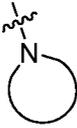


(II)

**[00201]** Вариант осуществления P32. Соединение по любому из вариантов осуществления P1, P3-P8, P10-P19, P22-P25 и P27-P30 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет Формулу (III):



(III)

и  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл, где, по меньшей мере, одна R<sub>4</sub> группа представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

**[00202]** Вариант осуществления P33. Соединение, выбранное из соединений Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

**[00203]** Вариант осуществления P34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления P1-P33 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[00204]** Вариант осуществления P35. Способ модуляции рецептора сфингозин-1-фосфата 5 (S1P5), включающий приведение S1P5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления P1-P33, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления P34.

**[00205]** Вариант осуществления P36. Способ лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления P1-P33, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по варианту осуществления P34.

[00206] Вариант осуществления Р37. Способ по варианту осуществления Р36, где неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз.

### ПРИМЕРЫ

[00207] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Соединения обозначены с помощью программы автоматической генерации наименований, представленной ChemBiodraw Ultra (CambridgeSoft), которая генерирует систематические названия химических структур с поддержкой правил Кана-Ингольда-Прелога (Cahn-Ingold-Prelog) для стереохимии. Специалист в данной области может модифицировать методики, изложенные в иллюстративных примерах, для получения целевых продуктов.

[00208] Соли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены стандартными способами, такими как включение кислоты (например, TFA, муравьиной кислоты или HCl) в подвижные фазы во время хроматографической очистки или перемешивание продуктов после хроматографической очистки с раствором кислоты (например, водной HCl).

[00209] При применении в некоторых химических структурах, представленных в следующих Примерах, обозначение конкретного атома с помощью «\*» или «og1» указывает на то, что абсолютная стереохимия указанного атома не была определена.

[00210] Следующие аббревиатуры могут быть актуальными для данной заявки.

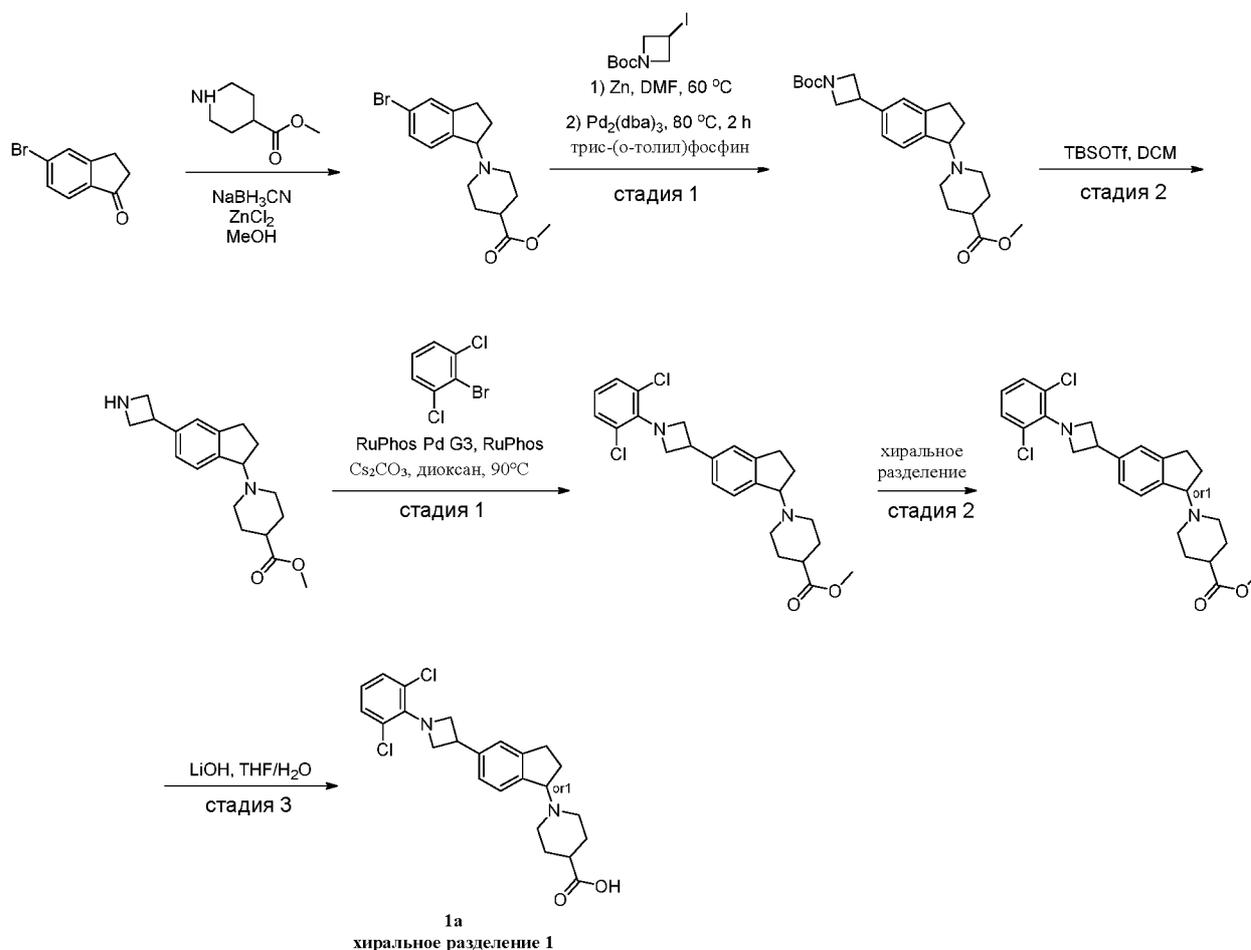
#### Аббревиатуры

ACN	ацетонитрил
aq.	водный
Woc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Cu(OAc) <sub>2</sub>	ацетат меди (II)
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EA	этилацетат
ee	энантиомерный избыток
эквив.	эквиваленты
ESI	электрораспылительная ионизация

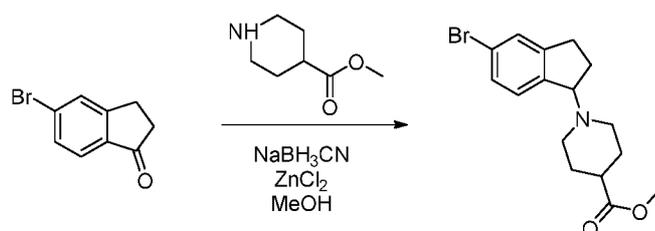
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FA	муравьиная кислота
h	час (часы)
Hex	гексан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i> Pr	изопропанол
LCMS	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
mg	миллиграмм (миллиграммы)
min	минута (минуты)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>трис</i> (дибензилиденацетон) дипалладий
PE	петролейный эфир
Prep. ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
RT	время удерживания
sat.	насыщенный
STAB	триацетоксиборогидрид натрия
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBSOTf	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил трифторметансульфонат
<i>t</i> BuOH	<i>трет</i> -бутанол
<i>t</i> -BuONa	<i>трет</i> -бутоксид натрия
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
СВЭЖХ	ультравысокоэффективная жидкостная хроматография

*Синтез соединений*

**Пример S1.** 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (1a и 1b)



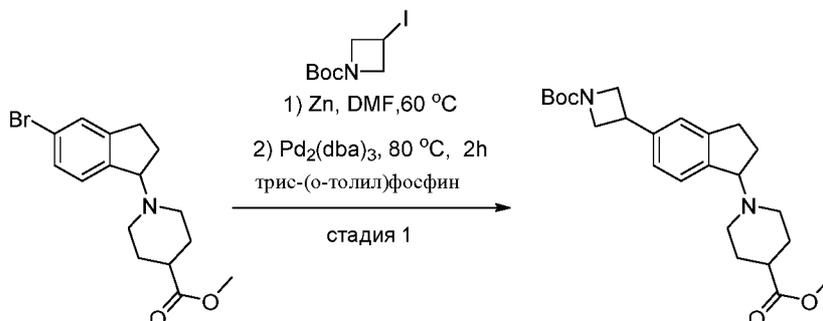
**[00211] Синтез метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (3,64 г, 56,9 ммоль, 4,00 эквив.) в метаноле (20 мл) добавляли  $\text{ZnCl}_2$  (2 М в 2-Ме-THF, 14,2 мл, 28,4 ммоль, 2,00 эквив.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли метил пиперидин-4-карбоксилат (4,07 г, 28,4 ммоль, 2,00 эквив.) и 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (3,00 г, 14,2 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию останавливали водой (100 мл), и смесь экстрагировали DCM (3\*100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле

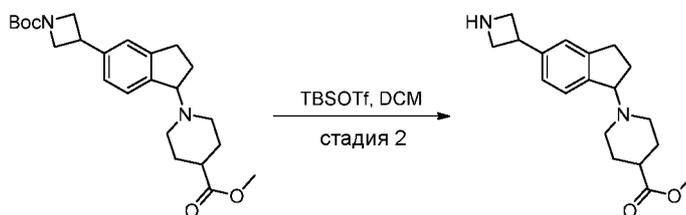
с PE:EA=3:1 с получением метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,84 г, 59%) в виде масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 338 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00212] Синтез метил 1-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 7,06 ммоль, 1,00 эквив.) в DMF (15 мл) добавляли порошкообразный цинк (693 мг, 10,6 ммоль, 1,50 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (104 мг, 0,110 ммоль, 0,016 эквив.), *трис*-(*о*-толил)фосфин (69 мг, 0,230 ммоль, 0,032 эквив.) и метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (383 мг, 1,130 ммоль, 0,160 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 64%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

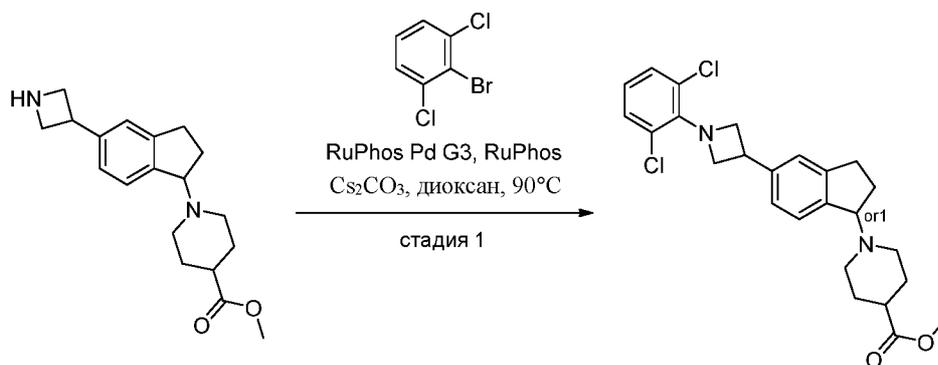
**[00213] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,93 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (10 мл) добавляли TBSOTf (1,33 мл, 5,79 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным

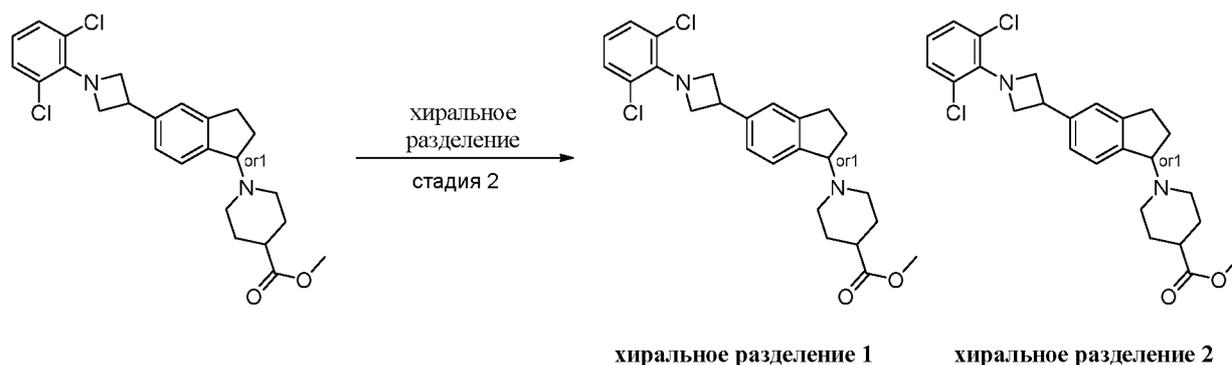
давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 82,4%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 315  $[M+H]^+$ .

**[00214] Синтез метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



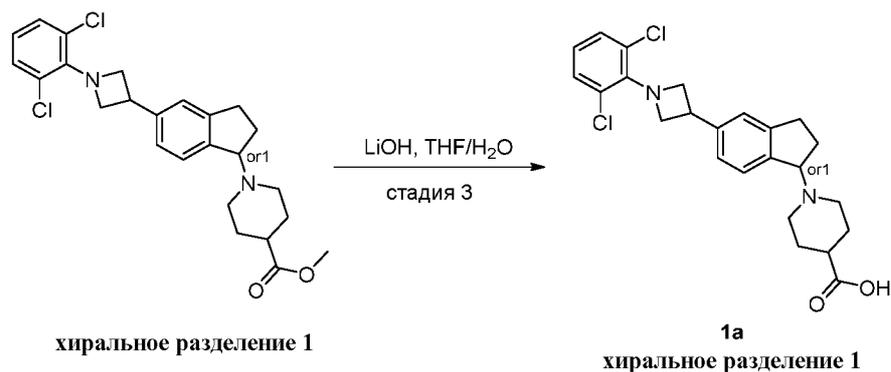
К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,6 г, 5,09 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дихлорбензола (1,7 г, 7,63 ммоль, 1,50 эквив.), RuPhos Pd G3 (639 мг, 0,763 ммоль, 0,15 эквив.) и RuPhos (357 мг, 0,763 ммоль, 0,15 эквив.) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,9 г, 15,3 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя EtOAc/PE, 1/3) с получением неочищенного вещества, которое затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X-Select CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 52% В за 7 мин; 210/254 нм; RT: 5,77 мин) с получением метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 6,8%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 459  $[M+H]^+$ .

**[00215] Хиральное разделение метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



Рацемический метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (0,5% 2 М NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 5% В за 20 мин; 220/254 нм; RT1: 10,089 мин; RT2: 13,625 мин; объем вводимой пробы: 3 мл; число прогонов: 1) с получением изомера 1 (60 мг, 100% ее) и изомера 2 (60 мг, 99,9% ее), соответственно.

**[00216] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 1a)**

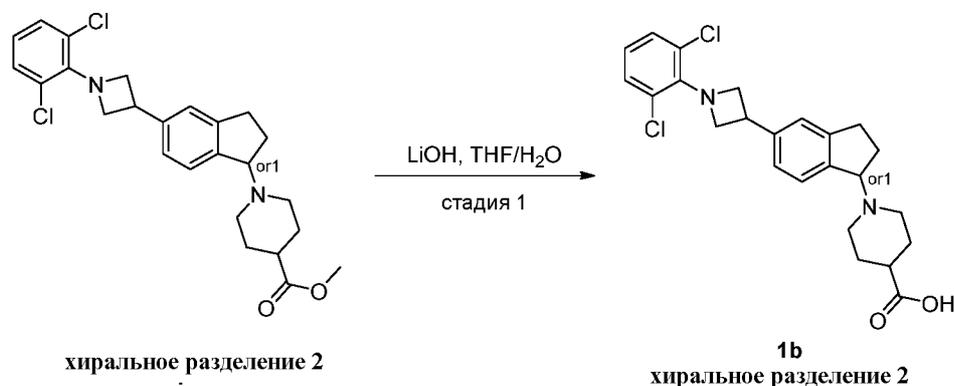


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,130 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (10 мг, 0,390 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5-6, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В за 8 мин, удерживание при 50% В в течение 1 мин; 254/210 нм; RT: 8,26 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (13,3 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

**[00217]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,90 (br, 1H), 7,29-7,23 (m, 5H), 6,74 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,82 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 2H).

**[00218]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA); скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,0 мин, удерживание при 100% В в течение 0,7 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,720 мин.

**[00219]** Синтез 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 1b)

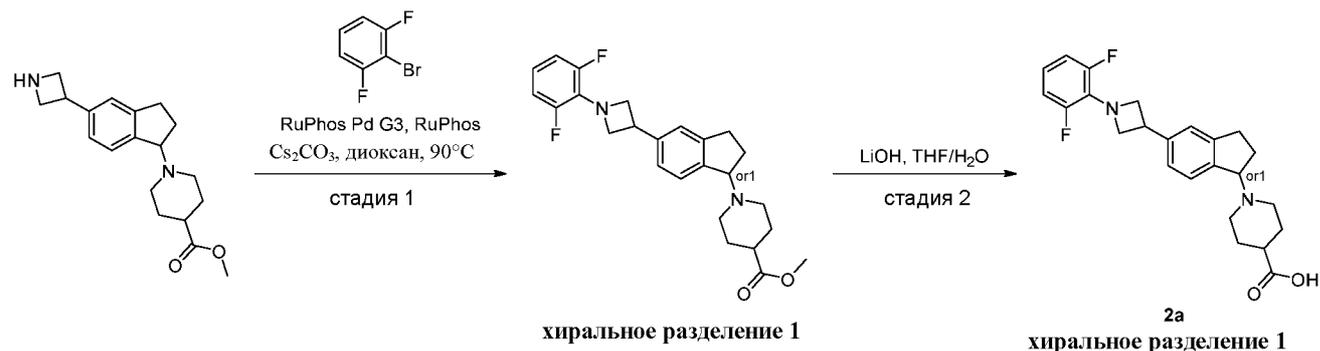


К перемешанному раствору другого энантиомера метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,130 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (10 мг, 0,390 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5-6, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,32 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (16,7 мг, 28,5%) в виде белого твердого вещества.

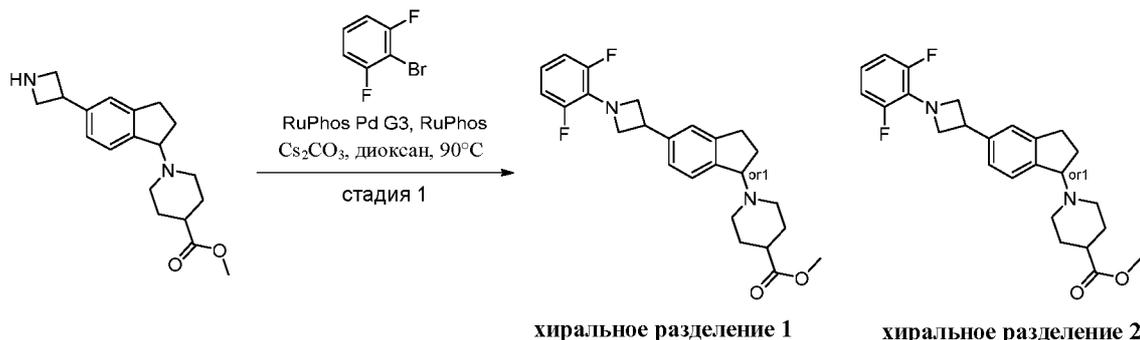
**[00220]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,07 (br, 1H), 7,29-7,22 (m, 5H), 6,75 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,82 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,26 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 2H).

[00221] ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 445  $[M+H]^+$ . Аналитические условия: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA); скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,0 мин, удерживание при 100% В в течение 0,7 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,729 мин.

[00222] Пример S2. 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (2a и 2b)



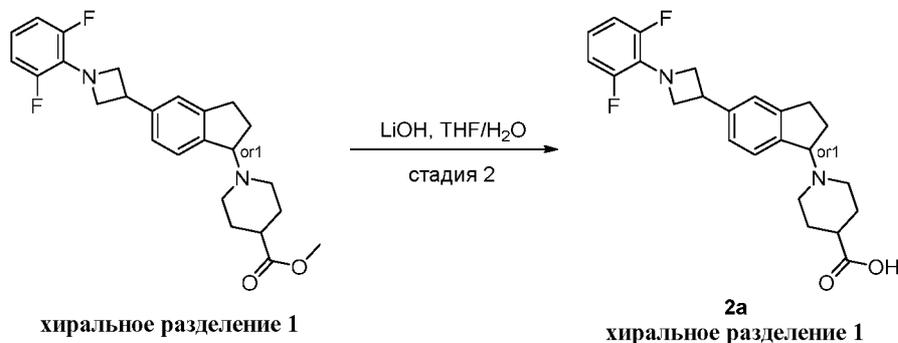
Синтез метил 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 2,54 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дифтор-бензола (737 мг, 3,82 ммоль, 1,50 эквив.), RuPhos Pd G3 (356 мг, 0,382 ммоль, 0,150 эквив.) и RuPhos (178 мг, 0,382 ммоль, 0,150 эквив.) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (2,48 г, 7,62 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя этилацетатом/петролейным эфиром, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 13%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 427  $[M+H]^+$ . Эту рацемическую смесь затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,5% 2 M  $NH_3$ -

MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 11 мин; 220/254 нм; RT1: 7,437 мин, RT2: 8,632 мин; объем вводимой пробы: 0,7 мл; число прогонов: 10) с получением целевых энантиомеров (60 мг для каждого).

**[00224] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 2a)**

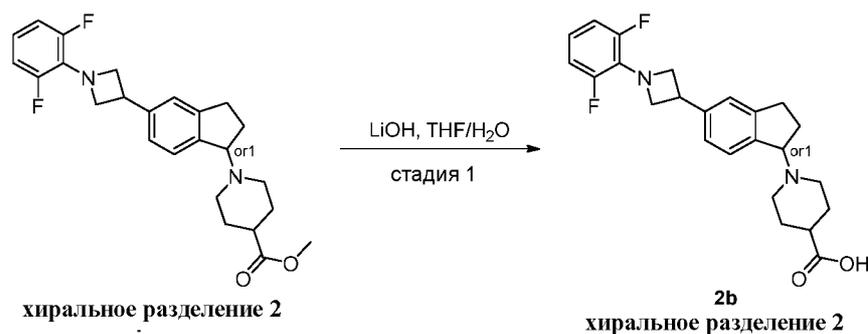


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,140 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (11 мг, 0,420 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 17% В до 47% В за 7 мин; 210/254 нм; RT: 6,4 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (26,6 мг, 45,7%) в виде белого твердого вещества.

**[00225]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,624 мин.

**[00226]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,00 (br, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

**[00228] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 2b)**

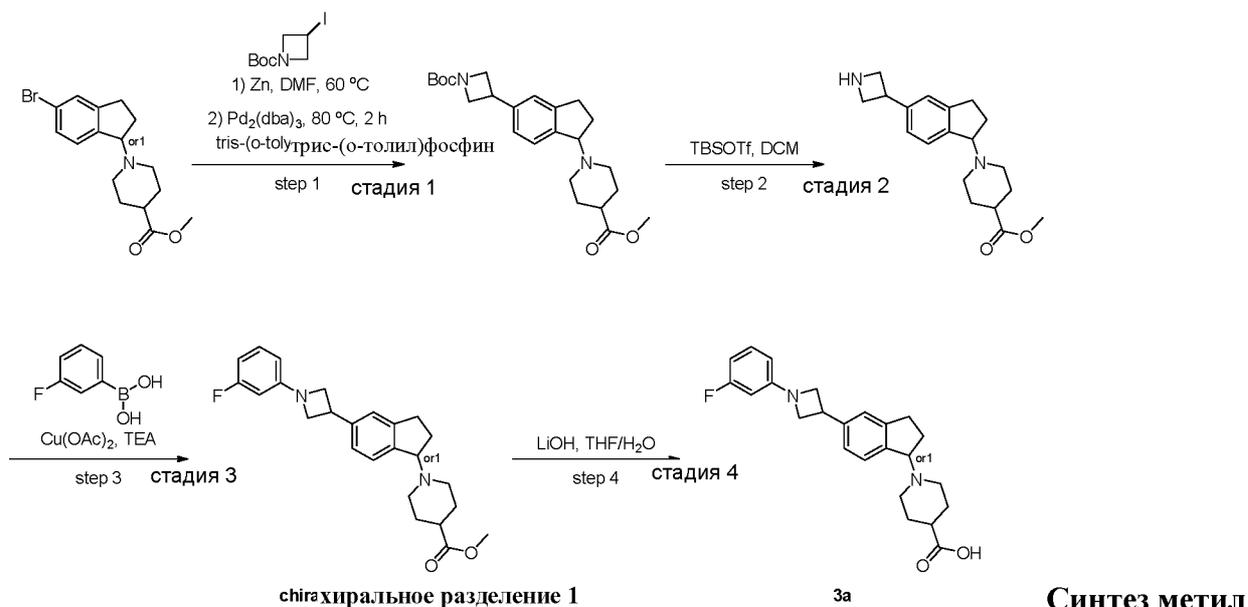


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,140 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (11 мг, 0,420 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 16% В до 46% В за 7 мин; 210/254 нм; RT: 6,7 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (27,5 мг, 47,2%) в виде белого твердого вещества.

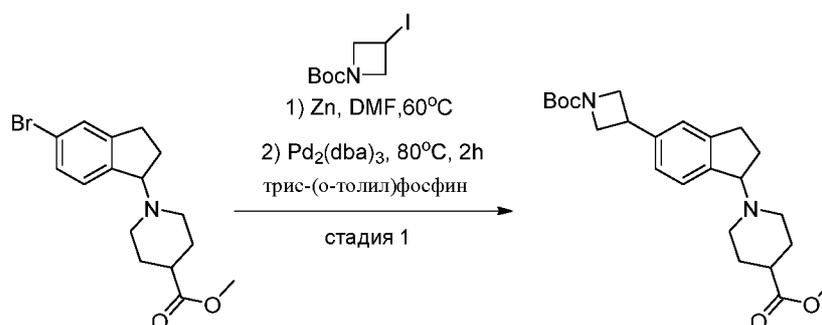
**[00229]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,614 мин.

**[00230]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,06 (br, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,75-6,67 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,25 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 3H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H).

**[00231]** **Пример S3. 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (3a и 3b)**

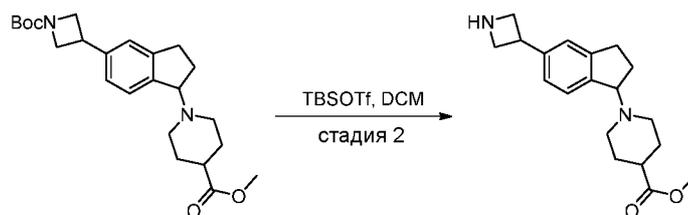


**1-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



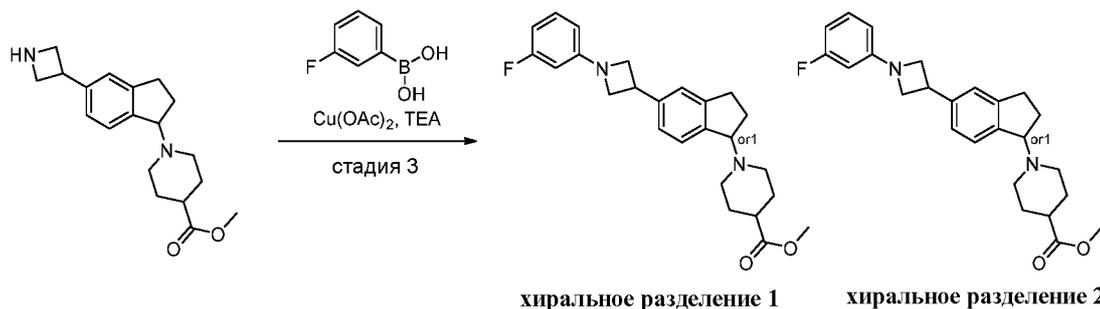
К перемешанному раствору метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 7,06 ммоль, 1,00 эквив.) в DMF (15 мл) добавляли порошкообразный цинк (693 мг, 10,6 ммоль, 1,50 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (104 мг, 0,110 ммоль, 0,016 эквив.), трис-(*o*-толил)фосфин (69 мг, 0,230 ммоль, 0,032 эквив.) и метил 1-(5-броминдан-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (383 мг, 1,130 ммоль, 0,160 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 64%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00233] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



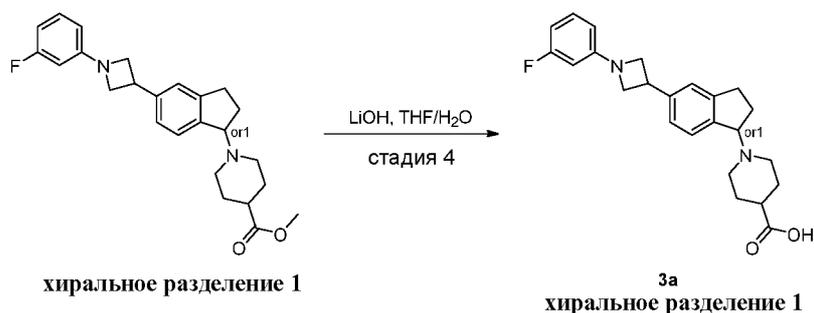
К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,93 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (10 мл) добавляли TBSOTf (1,33 мл, 5,79 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 82,4%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 315  $[M+H]^+$ .

**[00234] Синтез метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,640 ммоль, 1,00 эквив.) и (3-фторфенил)бороновой кислоты (178 мг, 1,28 ммоль, 2,00 эквив.) в ACN (8 мл) добавляли  $Cu(OAc)_2$  (58 мг, 0,320 ммоль, 0,500 эквив.) и TEA (193 мг, 1,92 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/3) с получением метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (130 мг, 0,318 ммоль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 409  $[M+H]^+$ . Эту рацемическую смесь затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (8 mM  $NH_3 \cdot MeOH$ ), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 20 мин; 220/254 нм; RT1: 6,351 мин; RT2: 9,977 мин) с получением целевых энантиомеров (40 мг каждого).

**[00235] Синтез 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 3a)**

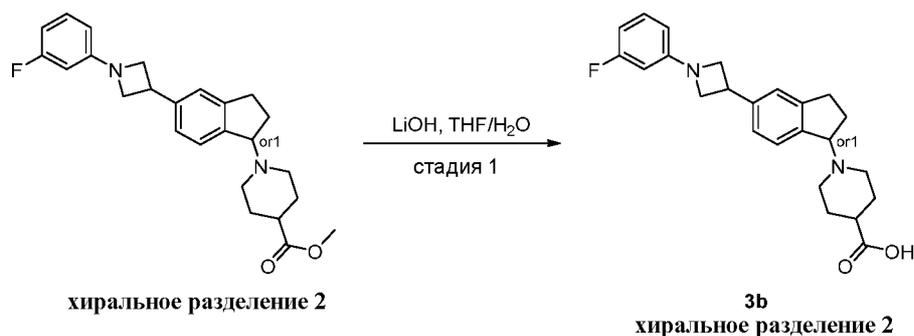


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (40 мг, 0,100 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,300 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 39% В за 10 мин; 210/254 нм; RT: 9,10 мин) с получением 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (15,5 мг, 39,8%) в виде белого твердого вещества.

**[00236]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: EVO C18, 3,0\*50 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,00 мин, удерживание при 95% в течение 0,60 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,112 мин.

**[00237]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,07 (br, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,32-6,26 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H).

**[00238] Синтез 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 3b)**

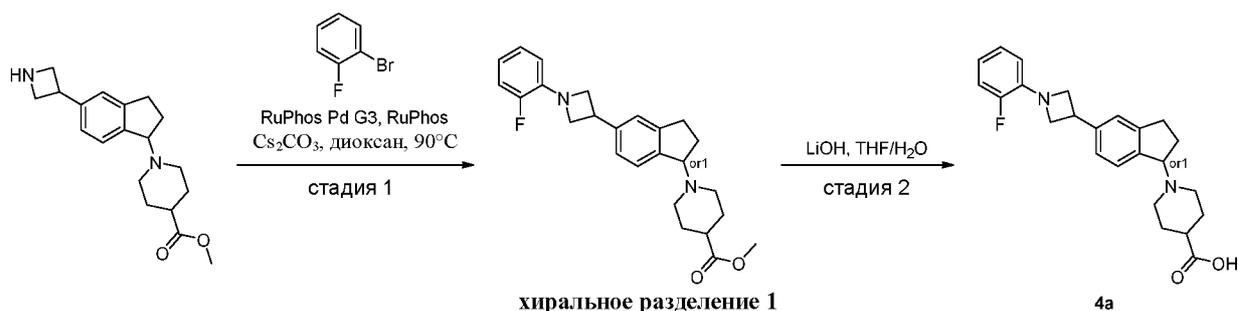


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (40 мг, 0,100 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,300 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 37% В за 10 мин; 210/254 нм; RT: 9,58 мин) с получением 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (7,3 мг, 18,8%) в виде белого твердого вещества.

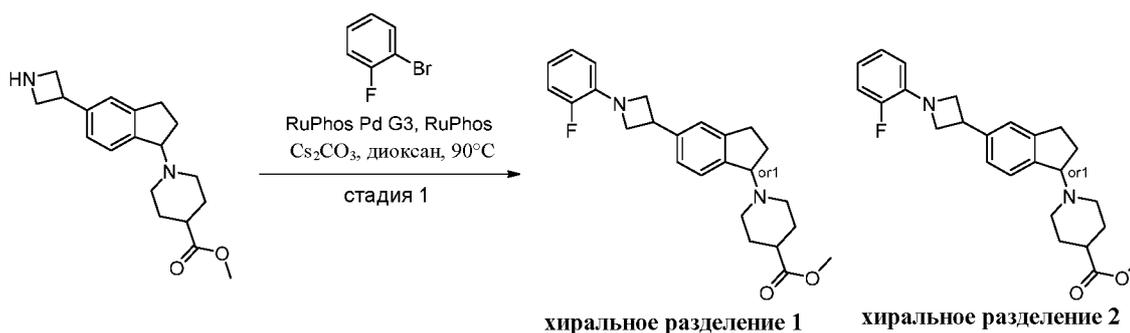
**[00239]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: EVO C18, 3,0\*50 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,00 мин, удерживание при 95% в течение 0,60 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,115 мин.

**[00240]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,07 (br, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,32-6,26 (m, 2H), 4,28-4,22 (m, 3H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 2,89-2,71 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H).

**[00241]** Пример S4. 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (4a и 4b)

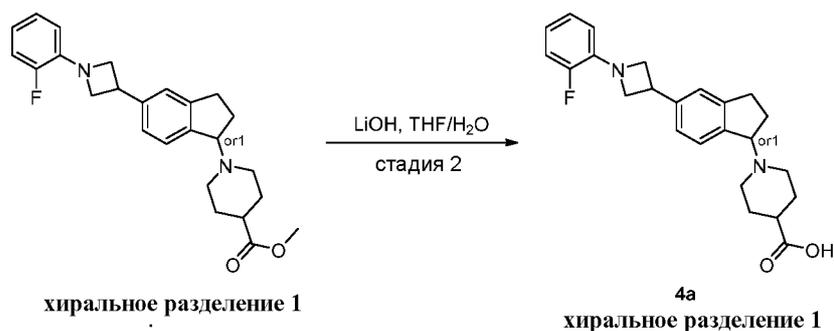


**Синтез метил 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,00 г, 3,18 ммоль, 1,00 эквив.), 1-бром-2-фтор-бензола (668 мг, 3,82 ммоль, 1,20 эквив.), RuPhos Pd G3 (445 мг, 0,480 ммоль, 0,150 эквив.) и RuPhos (223 мг, 0,480 ммоль, 0,150 эквив.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1 г, 9,54 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя EtOAc/PE, 1/2) с получением метил 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,392 ммоль, 12,3% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 409 [M+H]<sup>+</sup>. Этот рацемический продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,5% 2 М NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 12 мин; 220/254 нм; RT1: 6,377 мин, RT2: 8,672 мин) с получением целевых энантиомеров (60 мг для каждого).

**[00243] Синтез 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 4a)**

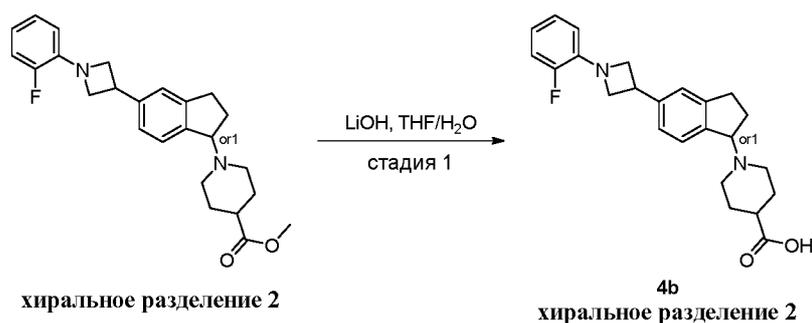


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,150 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (11 мг, 0,450 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 14% В до 44% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,53 мин) с получением 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (24,4 мг, 42,7% выход) в виде белого твердого вещества.

**[00244]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,542 мин.

**[00245]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,02 (br, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 2H), 4,25 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 3H), 2,89-2,70 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H).

**[00249]** Синтез **1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 4b)**

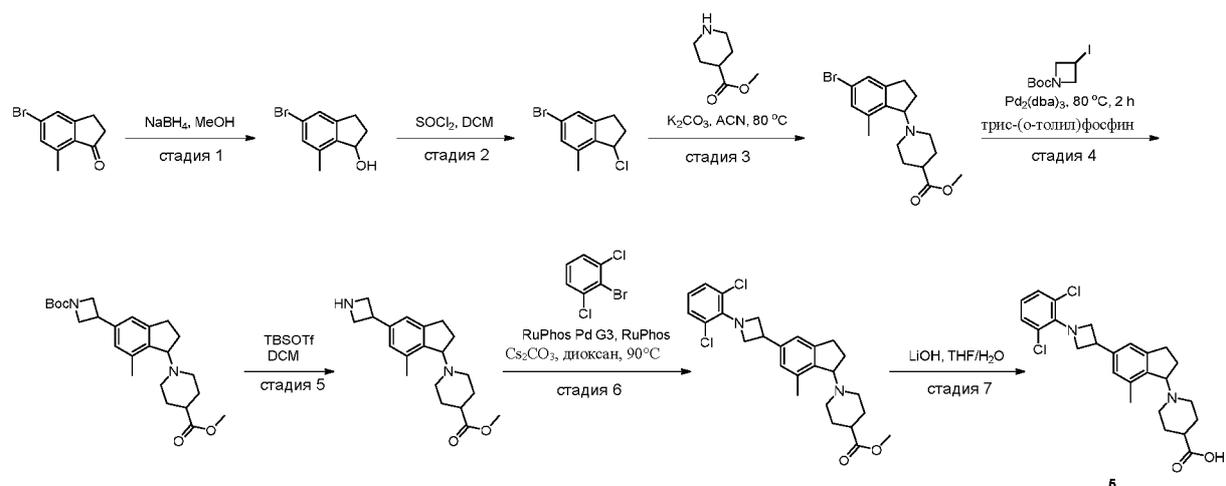


К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,150 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (11 мг, 0,450 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 14% В до 44% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,20 мин) с получением 1-(5-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (30,9 мг, 53,3% выход) в виде белого твердого вещества.

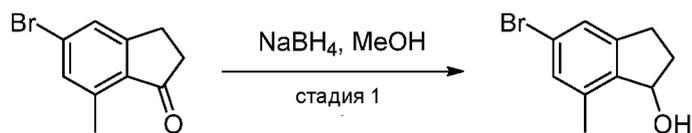
**[00250]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,536 мин.

**[00251]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25-7,18 (m, 3H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,96-3,85 (m, 3H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H).

### Пример S5. 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (5)

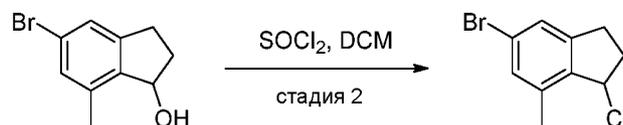


### Синтез 5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола



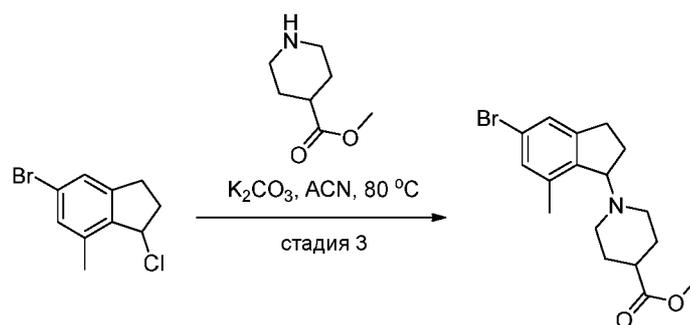
К перемешанному раствору 5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (800 мг, 3,55 ммоль, 1,00 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (202 мг, 5,33 ммоль, 1,50 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. TLC показала завершение реакции. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*20 мл). Органические слои концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя 100% EtOAc) с получением 5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (800 мг, 99,1% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 227 [M+H]<sup>+</sup>.

### [00253] Синтез 5-бром-1-хлор-7-метил-2,3-дигидро-1H-индена



К перемешанному раствору 5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (800 мг, 3,52 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (10 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (4,19 г, 35,2 ммоль, 10,0 эквив.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток сразу применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

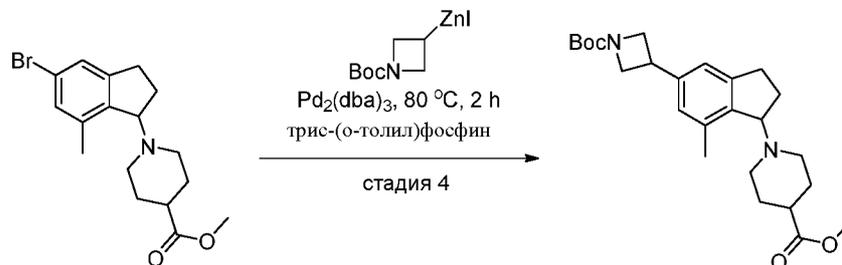
### [00254] Синтез метил 1-(5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата



К перемешанному раствору 5-бром-1-хлор-7-метил-2,3-дигидро-1H-индена (800 мг, 3,26 ммоль, 1,00 эквив.) и метил пиперидин-4-карбоксилата (700 мг, 4,89 ммоль, 1,50 эквив.) в ACN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,35 г, 9,77 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 4/1) с получением метил 1-(5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-

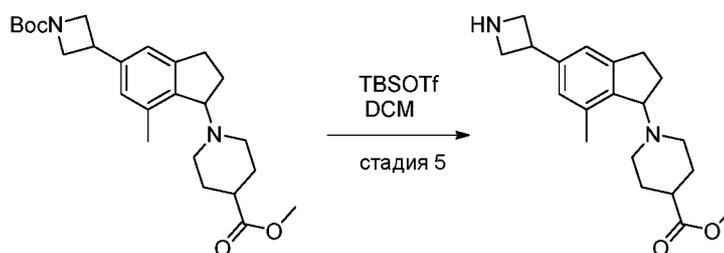
ил)пиперидин-4-карбоксилата (850 мг, 74,1% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 352  $[M+H]^+$ .

**[00255] Синтез метил 1-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору (1-*трет*-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)-иод-цинка (791 мг, 2,27 ммоль, 2,00 эквив.) в DMF (10 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (156 мг, 0,170 ммоль, 0,150 эквив.), трис-(*о*-толил)фосфин (104 мг, 0,340 ммоль, 0,300 эквив.) и метил метил 1-(5-бром-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (400 мг, 1,14 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере  $N_2$ . ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным  $NH_4Cl$  (30 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (3\*20 мл). Органические слои концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 4/1) с получением метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 82,2% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 429  $[M+H]^+$ .

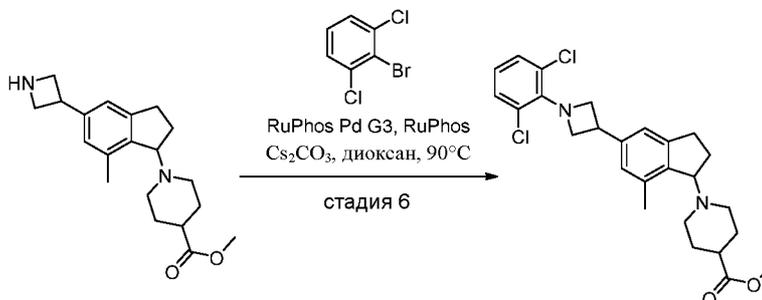
**[00256] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,930 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (8 мл) добавляли TBSOTf (0,5 мл, 2,80 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя ACN/водой (0,05% TFA), 5/95) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-метил-

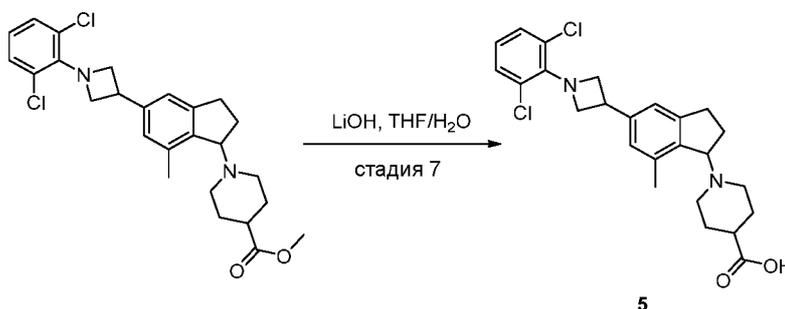
2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 98,0% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 329 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00257] Синтез метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,910 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дихлорбензола (248 мг, 1,10 ммоль, 1,20 эквив.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (891 мг, 2,73 ммоль, 3,00 эквив.), RuPhos Pd G3 (115 мг, 0,140 ммоль, 0,150 эквив.) и RuPhos (64 мг, 0,140 ммоль, 0,150 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 5/1) с получением метил метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 23,1% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 473 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00258] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5)**



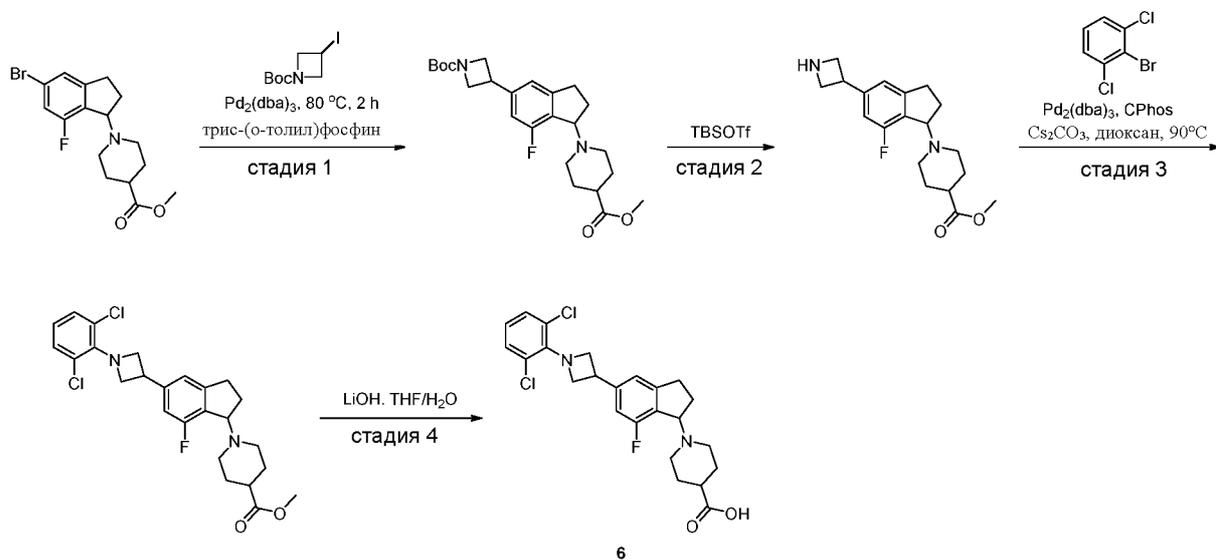
К перемешанному раствору метил 1-[5-[1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил]-7-метил-индан-1-ил]пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 0,210 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (26 мг, 1,05 ммоль, 5,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 4 путем добавления уксусной кислоты и

затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Diol Hilic, 20\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,32 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (23,3 мг, 23,8% выход) в виде белого твердого вещества.

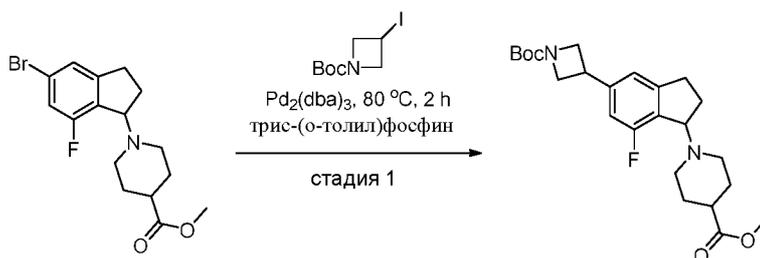
**[00259]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 459 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 1,30 мин, удерживание при 100% в течение 0,50 мин, от 100% В до 5% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 1,030 мин.

**[00260]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,83-4,79 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 1H).

**Пример S6. 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (6)**

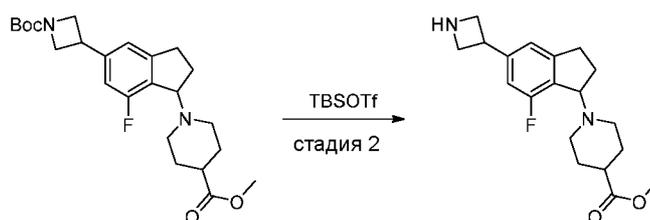


**[00261]** Синтез метил 1-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата



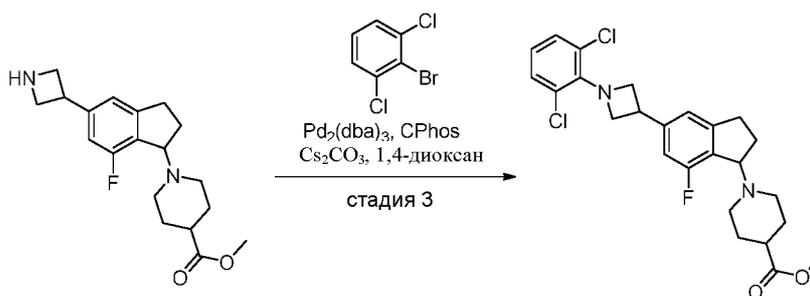
К перемешанному раствору метил 1-(5-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,70 г, 16,8 ммоль, 10,0 эквив.) в DMF (15 мл) добавляли Zn (330 мг, 5,05 ммоль, 3,00 эквив.). Раствор смеси перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем добавляли метил 1-(5-бром-7-фтор-индан-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (600 мг, 1,68 ммоль, 1,00 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (154 мг, 0,170 ммоль, 0,10 эквив.) и три-*o*-толилфосфан (102 мг, 0,340 ммоль, 0,20 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 61% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00262] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



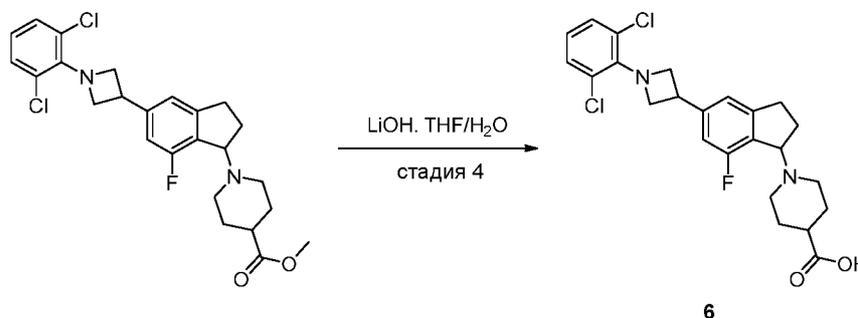
К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 1,04 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (5 мл) добавляли TBSOTf (0,5 мл, 3,120 ммоль, 3,00 эквив.). Раствор смеси перемешивали при 0°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 96% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 333 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00263] Синтез метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,600 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дихлорбензола (136 мг, 0,600 ммоль, 1,00 эквив.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55 мг, 0,060 ммоль, 0,10 эквив.), CPhos (18 мг, 0,120 ммоль, 0,20 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (586 мг, 1,80 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/3) с получением метил метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 17% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00264] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (6)**



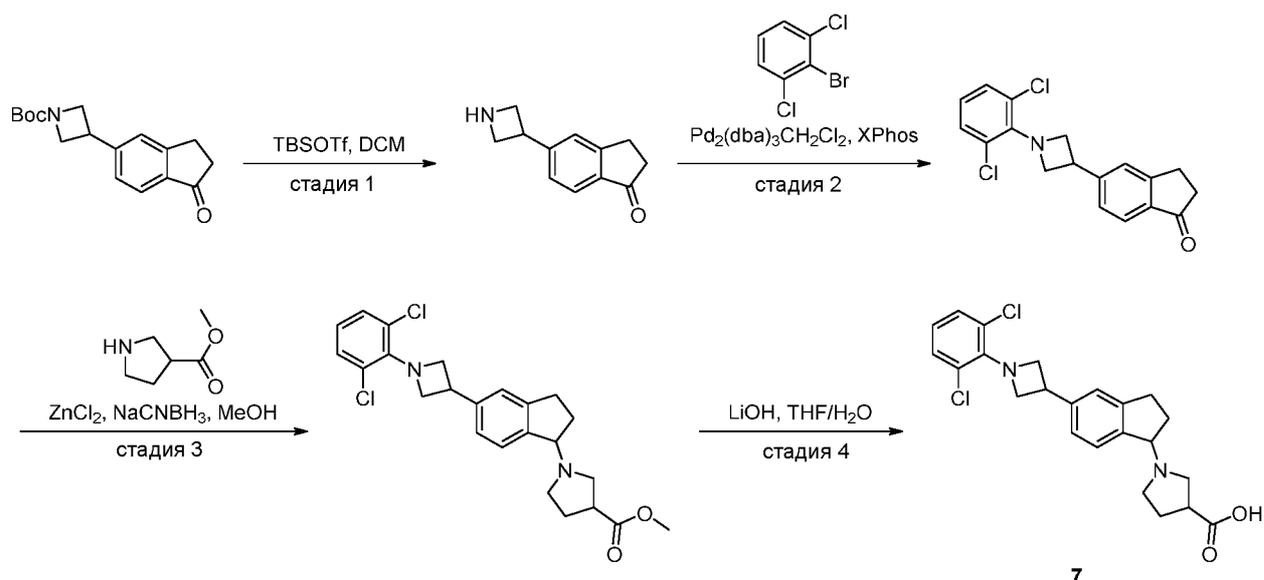
К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 0,100 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (13 мг, 0,310 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 39% В за 10 мин; 210/254 нм; RT: 9,10 мин) с получением 1-(5-(1-

(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (25,9 мг, 52% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

**[00265]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 463  $[M+H]^+$ . Аналитические условия: колонка: Poroshell HRH-C18, 3,0\*50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ  $NH_4HCO_3$ ), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,00 мин, удерживание при 95% в течение 0,60 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,307 мин.

**[00266]**  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,06 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,76 (t,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 4,82 (t,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,39-4,34 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 5H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H).

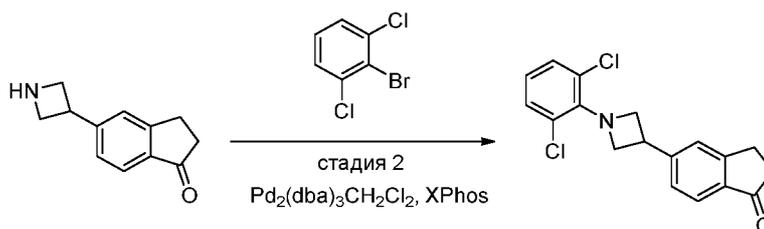
**Пример S7. 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (7)**



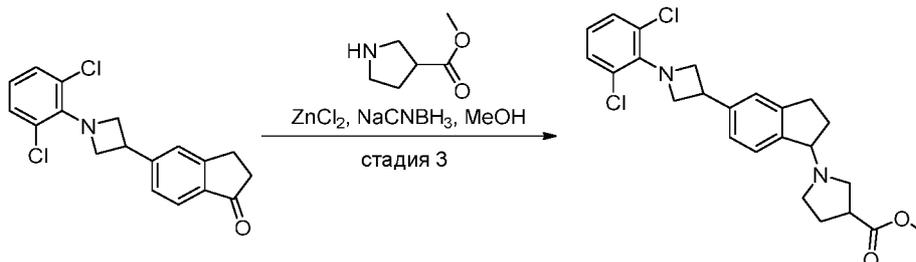
**[00267]** Синтез 5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она



К раствору *tert*-бутил 3-(1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,50 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (5 мл) добавляли TBSOTf (0,4 мл, 2,25 ммоль, 1,50 эквив.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением 5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (300 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 188  $[M+H]^+$ .

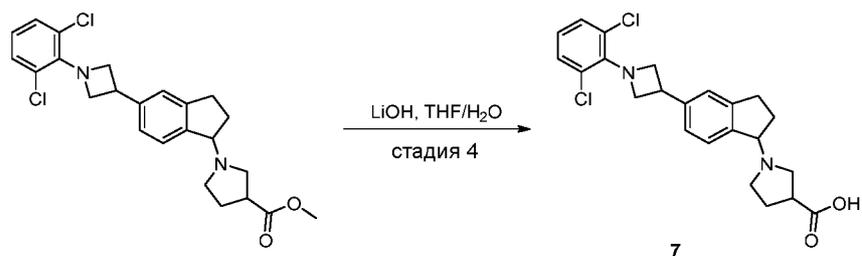
**[00268] Синтез 5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она**

Раствор 5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (300 мг, 1,60 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дихлорбензола (358 мг, 1,60 ммоль, 1,00 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (166 мг, 0,160 ммоль, 0,10 эквив.), *t*-BuONa (470 мг, 4,80 ммоль, 3,00 эквив.) и XPhos (152 мг, 3,200 ммоль, 0,20 эквив.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением 5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (150 мг, 28%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 332 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00269] Синтез метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоксилата**

Раствор 5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (150 мг, 0,452 ммоль, 1,00 эквив.), метил пиперидин-3-карбоксилата (58 мг, 0,452 ммоль, 1,00 эквив.), ZnCl<sub>2</sub> (120 мг, 0,904 ммоль, 2,00 эквив.) и NaBH<sub>3</sub>CN (114 мг, 1,808 ммоль, 4,00 эквив.) в метаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 15 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 7/3) с получением метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоксилата (30 мг, 20%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 445 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00270] Синтез 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7)**

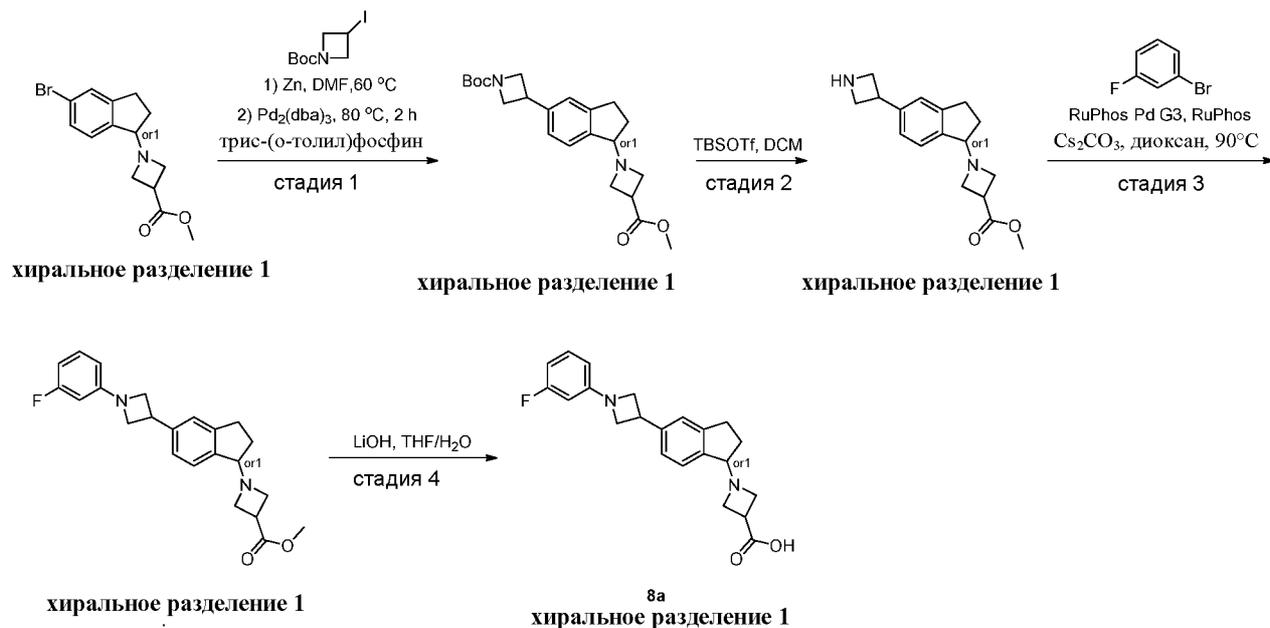


Раствор метил 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоксилата (30,0 мг, 0,070 ммоль, 1,00 эквив.) и LiOH (5,00 мг, 0,210 ммоль, 3,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS. 30\*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 5,65 мин) с получением 1-(5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (1,9 мг, 6%) в виде белого твердого вещества.

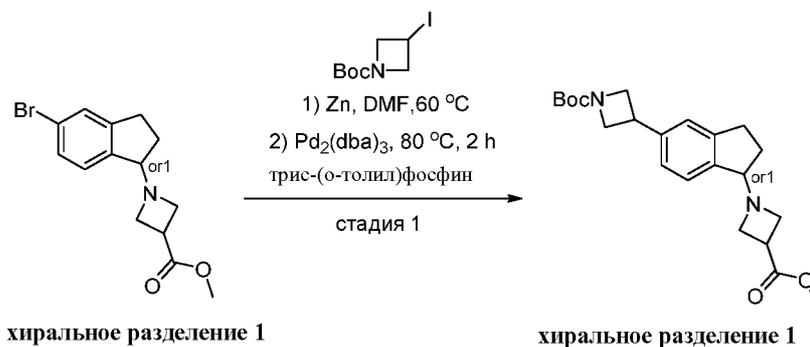
**[00271]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Poroshell HRH-C18, 3,0\*50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В за 1,85 мин, от 60% В до 95% В за 0,45 мин, удерживание при 95% в течение 0,50 мин, от 95% В до 10% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 1,566 мин.

**[00272]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,32-7,27 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,75 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,83 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,35 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H).

**Пример S8a. 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (8a)**

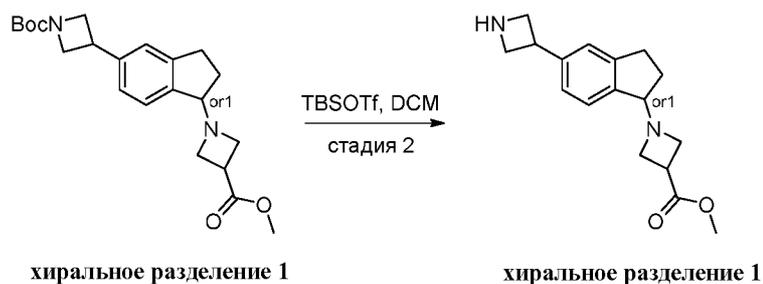


### Синтез трет-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата



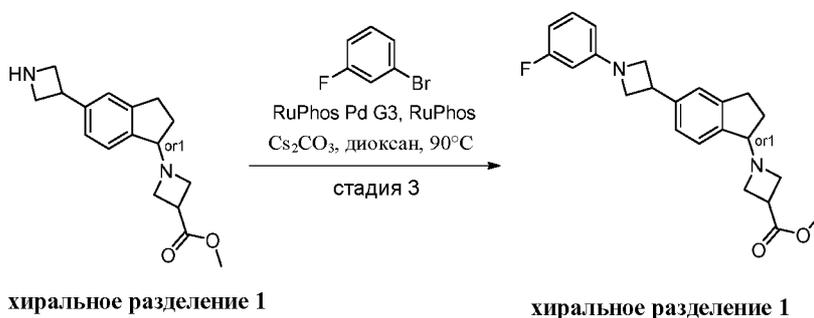
Раствор метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (2,00 г, 7,06 ммоль, 6,24 эквив.) и Zn (693 мг, 10,6 ммоль, 9,36 эквив.) в DMF (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (104 мг, 0,110 ммоль, 0,010 эквив.), трис-(*o*-толил)фосфин (69 мг, 0,230 ммоль, 0,020 эквив.) и метил 1-(5-броминдан-1-ил)азетидин-3-карбоксилат (350 мг, 1,13 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию останавливали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением *трет*-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (130 мг, 26,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+H]<sup>+</sup>.

[00274] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата



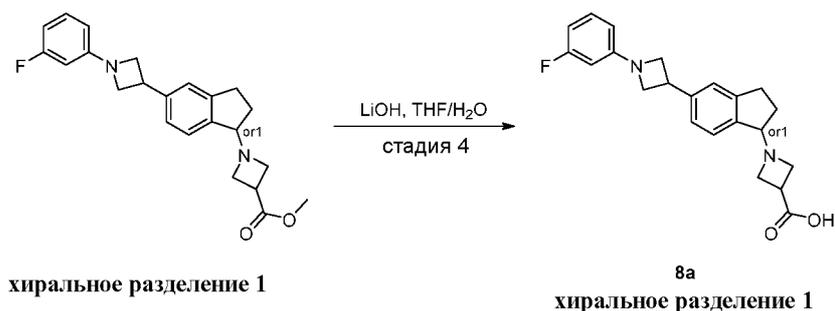
К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (6 мл) добавляли TBSOTf (820 мг, 3,09 ммоль, 1,00 эквив.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя ACN:H<sub>2</sub>O, 1/10) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (280 мг, 94,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 287 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00275] Синтез метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (280 мг, 0,980 ммоль, 1,00 эквив.), 1-бром-3-фтор-бензола (171 мг, 0,980 ммоль, 1,00 эквив.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли RuPhos (68 мг, 0,150 ммоль, 0,150 эквив.), RuPhos Pd G3 (137 мг, 0,150 ммоль, 0,150 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (956 мг, 2,94 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (40 мг, 10,7% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00276] Синтез 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 8a)**

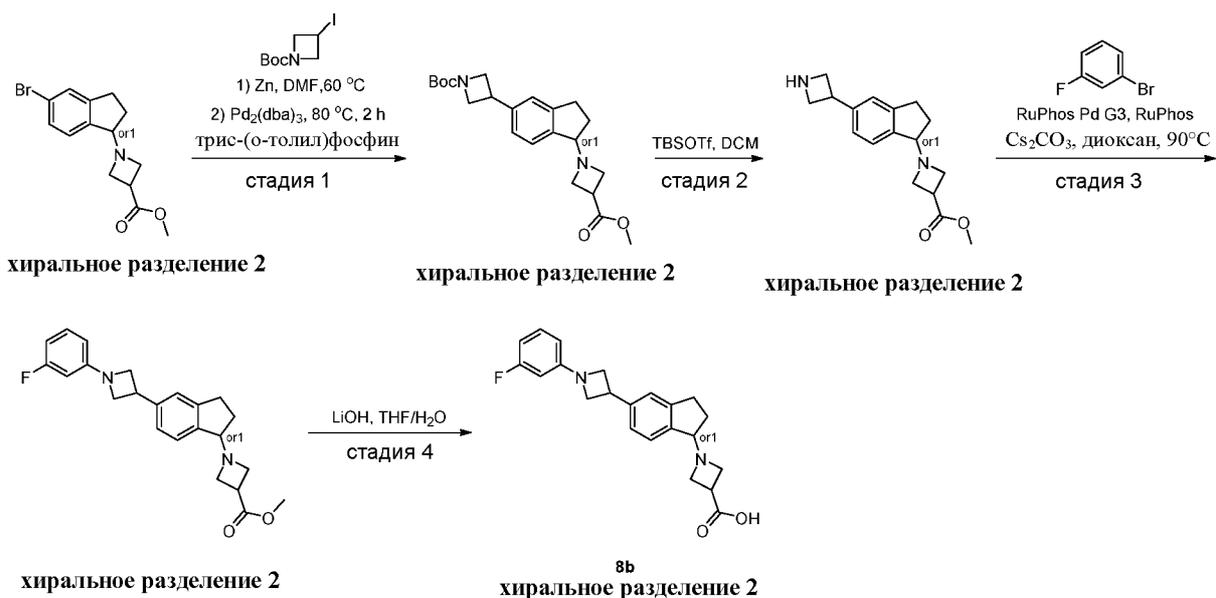


К перемешанному раствору метил метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (40 мг, 0,110 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,330 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 14% В до 44% В за 8 мин; 254/210 нм; RT: 7,45 мин) с получением 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (19,8 мг, 51,3% выход) в виде белого твердого вещества.

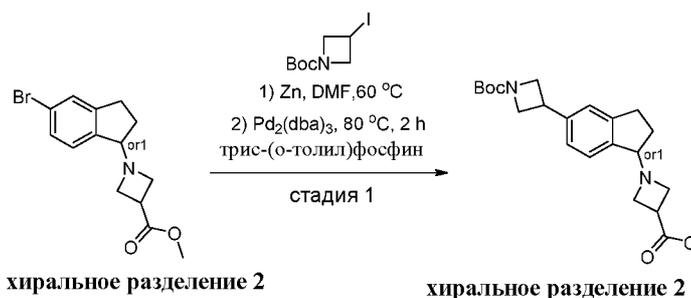
**[00277]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,556 мин.

**[00278]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,27-7,25 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 2H), 4,24 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H).

**Пример S8b. 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновая кислота (энантиомер 2, 8b)**

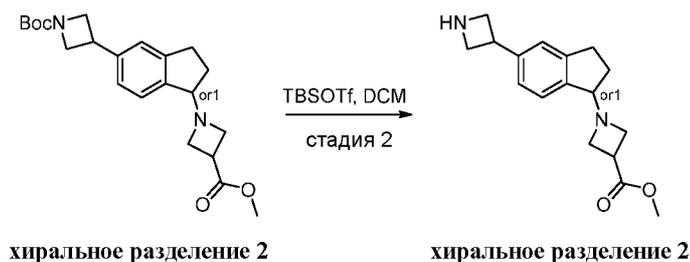


**[00282] Синтез трет-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата**



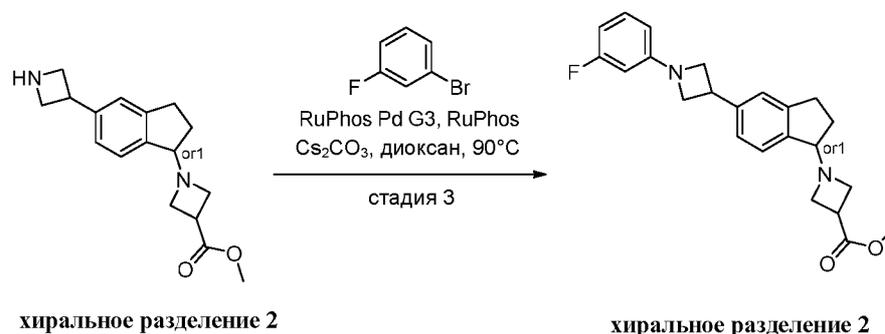
Раствор метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (2,00 г, 7,06 ммоль, 6,24 эквив.) и Zn (693 мг, 10,6 ммоль, 9,36 эквив.) в DMF (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (104 мг, 0,110 ммоль, 0,010 эквив.), трис-(*o*-толил)фосфин (69 мг, 0,230 ммоль, 0,020 эквив.) и метил 1-(5-броминден-1-ил)азетидин-3-карбоксилат (350 мг, 1,13 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию останавливали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением *трет*-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (130 мг, 26,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00283] Синтез метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата**



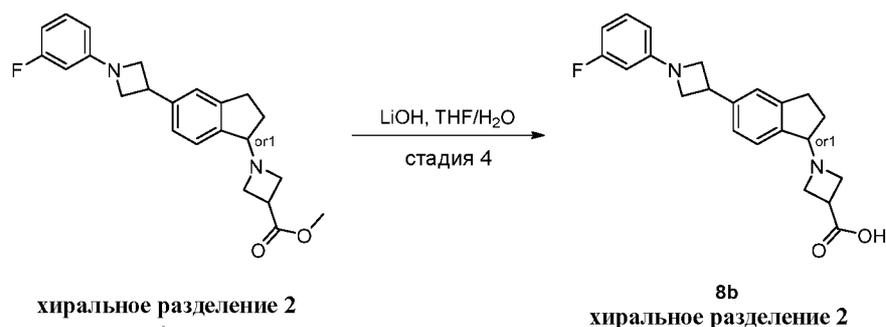
К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-(1-(3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (6 мл) добавляли TBSOTf (820 мг, 3,09 ммоль, 1,00 эквив.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя ACN:H<sub>2</sub>O, 1/10) с получением метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (280 мг, 94,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 287 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00284] Синтез метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата**



**[00285]** К перемешанному раствору метил 1-(5-(азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (280 мг, 0,980 ммоль, 1,00 эквив.), 1-бром-3-фтор-бензола (171 мг, 0,980 ммоль, 1,00 эквив.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли RuPhos (68 мг, 0,150 ммоль, 0,150 эквив.), RuPhos Pd G3 (137 мг, 0,150 ммоль, 0,150 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (956 мг, 2,94 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (40 мг, 10,7% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00286] Синтез 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты**

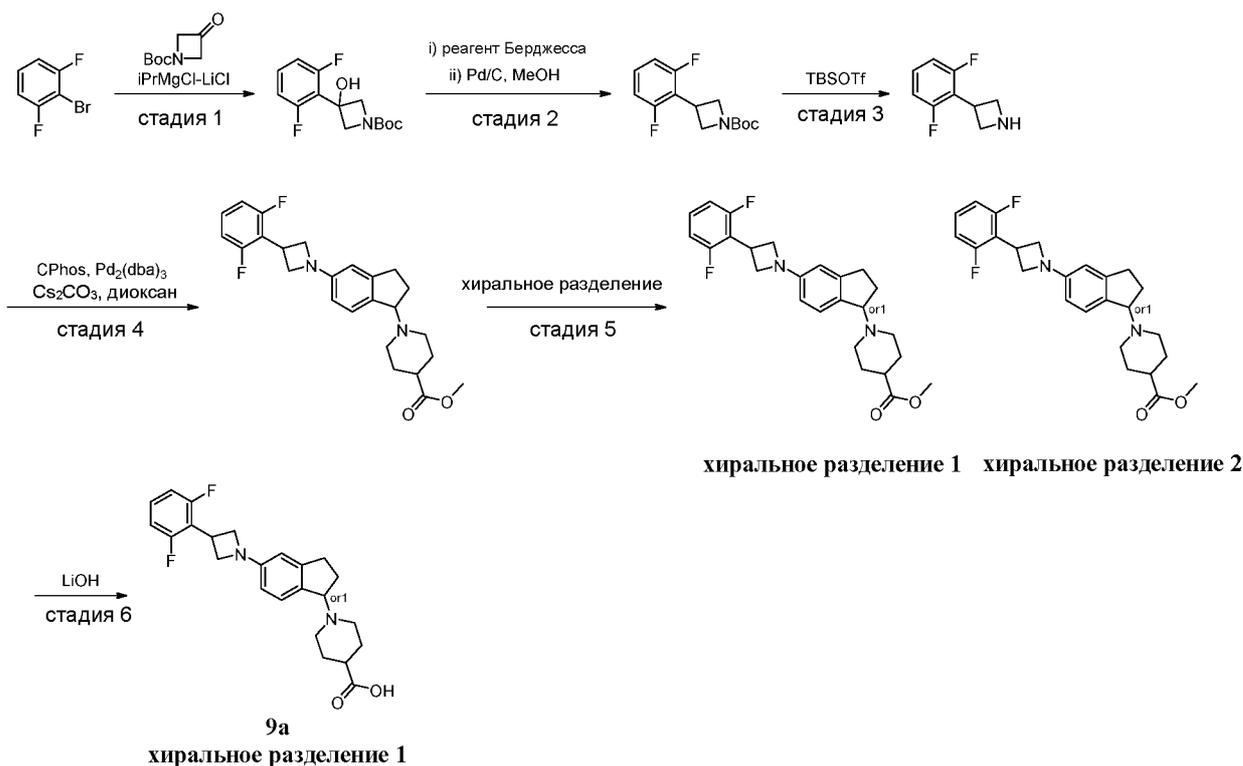


**[00287]** К перемешанному раствору метил 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоксилата (40 мг, 0,110 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,330 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 38% В за 10 мин, удерживание при 38% В в течение 2 мин; 254/210 нм; RT: 10,45 мин) с получением 1-(5-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты (28,5 мг, 73,0% выход) в виде белого твердого вещества.

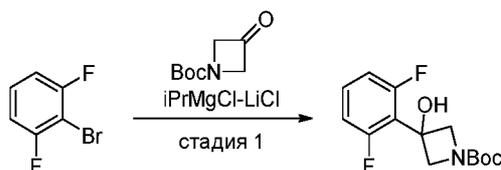
**[00288]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,551 мин.

**[00289]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,26-7,22 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 3H), 3,45 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H).

**Пример S9. 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (9a и 9b)**



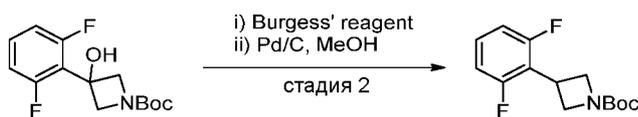
[00290] Синтез *трет*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата



К раствору 2-бром-1,3-дифтор-бензола (3,0 г, 15,54 ммоль, 1,00 эквив.) в сухом THF (20 мл) добавляли *i*PrMgCl-LiCl (1,3 М в THF, 20,4 мл, 26,56 ммоль, 2,00 эквив.) по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Затем добавляли раствор *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (4,0 г, 23,32 ммоль, 2,00 эквив.) в сухом THF (5,0 мл). Реакцию медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 ч. Реакцию останавливали водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали простым эфиром (2\*25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (5 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN, 4/1) с получением *трет*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез *трет*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-карбоксилата

i) реагент Берджесса



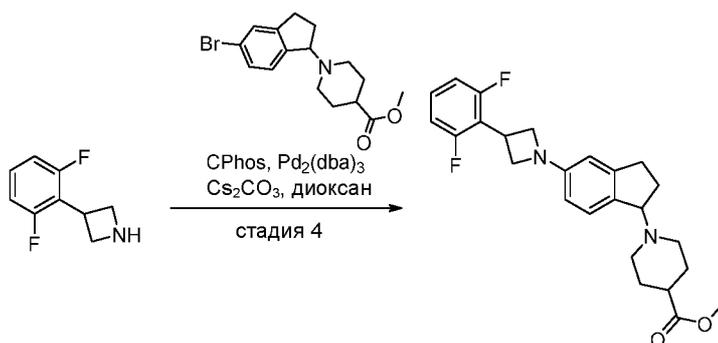
К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата (2,4 г, 8,41 ммоль, 1,00 эквив.) в толуоле (10 мл) добавляли реагент Берджесса (4,2 г, 17,67 ммоль, 2,10 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в метаноле (20 мл), и добавляли Pd/C (200 мг, 1,880 ммоль, 0,250 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN, 3/7) с получением *tert*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, 39%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [00291] Синтез 3-(2,6-дифторфенил)азетидина



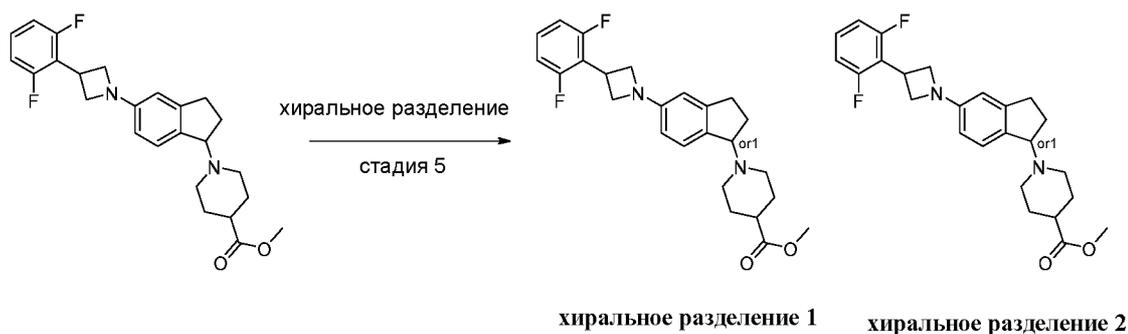
К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,740 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (10,0 мл) добавляли TBSOTf (0,1 мл, 0,820 ммоль, 1,10 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество 3-(2,6-дифторфенил)азетидин сразу применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 170 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [00292] Синтез метил 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата



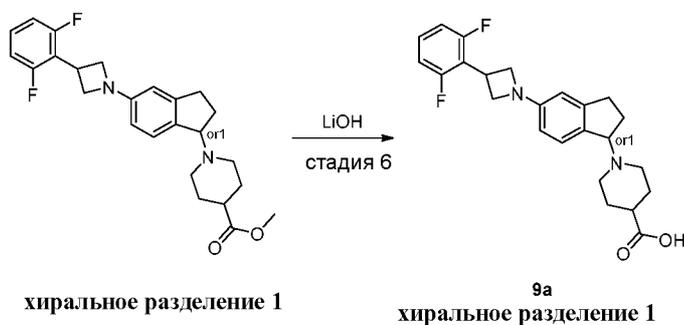
К перемешанному раствору 3-(2,6-дифторфенил)азетидина (240 мг, 1,42 ммоль, 1,00 эквив.) и метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (527 мг, 1,56 ммоль, 1,10 эквив.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (146 мг, 0,14 ммоль, 0,10 эквив.),  $\text{CPhos}$  (43 мг, 0,28 ммоль, 0,20 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,4 г, 4,26 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (5 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{ACN}$ , 1/9) с получением метил 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (240 мг, 39%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00293] Хиральное разделение метил 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



Рацемат (300 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IG, 3\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (0,1% IPA), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 32 мин; 220/254 нм; RT1: 22,3 мин; RT2: 27,6 мин) с получением изомера 1 (120 мг) и изомера 2 (120 мг), соответственно.

**[00294] Синтез 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 9a)**



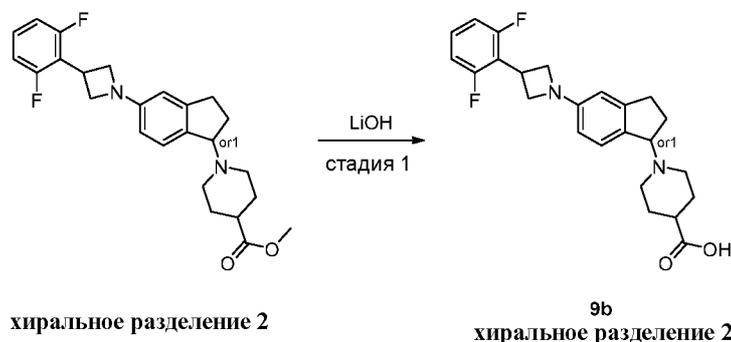
К перемешанному раствору метил 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 0,280 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (35 мг, 0,840 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в

результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты по каплям, и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN, 1/1) с получением 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (30 мг, 25%) в виде не совсем белого твердого вещества.

**[00295]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,37-7,32 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,34-6,32 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 3H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 3H), 2,24-2,07 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H).

**[00296]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: EVO C18, 3,0\*50 мм, 2,6 мм; подвижная фаза А: вода/5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,0 мин, удерживание при 95% в течение 0,6 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,097 мин.

**[00297]** Синтез 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 9b)

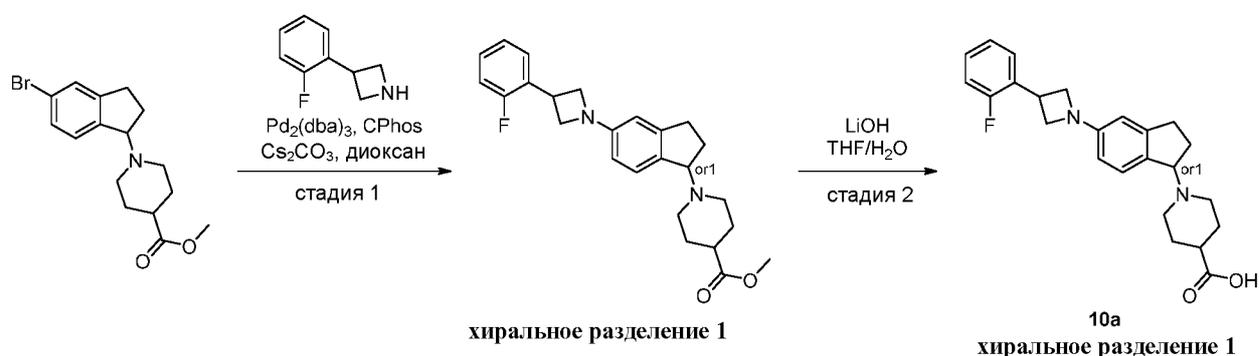


К перемешанному раствору метил 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 0,280 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (35 мг, 0,840 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты по каплям и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN, 1/1) с получением 1-(5-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (28,4 мг, 24%) в виде не совсем белого твердого вещества.

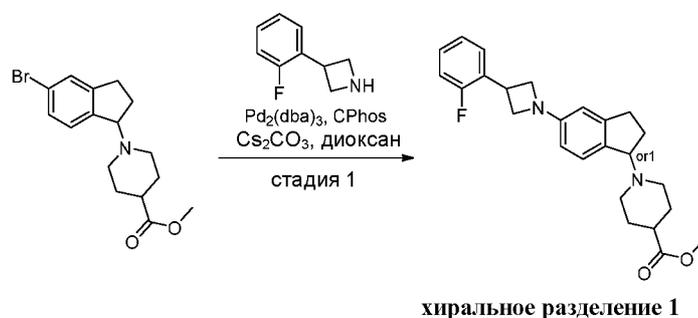
**[00298]**  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,40-7,30 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,34-6,32 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 3H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 3H), 2,27-2,05 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 2H).

**[00299]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: колонка: EVO C18, 3,0\*50 мм, 2,6 мм; подвижная фаза А: вода/5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,0 мин, удерживание при 95% в течение 0,6 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,101 мин.

**Пример S10. 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (10a и 10b)**



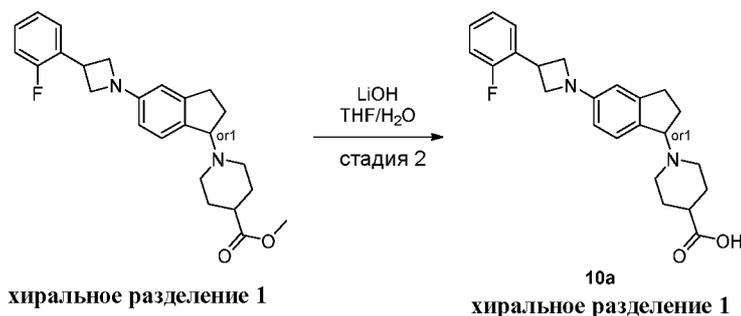
**[00300] Синтез метил 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



Смесь метил 1-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,590 ммоль, 1,00 эквив.), 3-(2-фторфенил)азетидина (89,4 мг, 0,590 ммоль, 1,00 эквив.), CPhos (51,6 мг, 0,120 ммоль, 0,200 эквив.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (108 мг, 0,120 ммоль, 0,200 эквив.) и карбоната цезия (385 мг, 1,18 ммоль, 2,00 эквив.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мм; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 56% В до 72% В за 10 мин, удерживание при 72% В в течение 5 мин; 210/254 нм; RT: 12,68 мин) с получением метил 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 24,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 409  $[M+H]^+$ . Рацемический продукт затем разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA, 2\*25 см, 5 мм; подвижная фаза А: Нех (0,5% 2 М  $NH_3$ -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: IPA-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 20 мин; 220/254 нм) с получением: хиральное разделение, 1 энантиомер (22 мг), время удерживания при 8,894 мин, и хиральное разделение, 2 энантиомер (20 мг), время удерживания при 10,086 мин.

**[00301] Синтез 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 10a)**



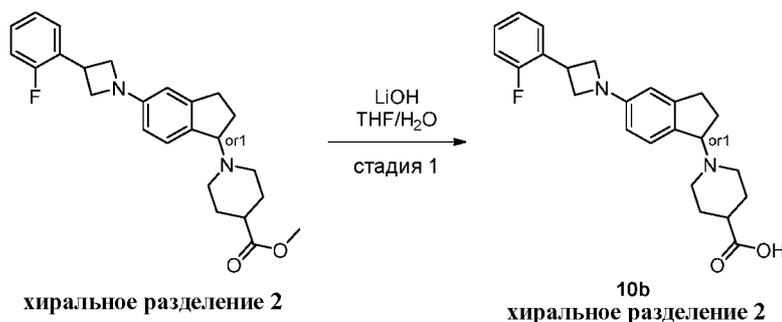
Смесь - хиральное разделение: 1 энантиомер метил 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (22,0 мг, 0,050 ммоль, 1,00 эквив.) и гидроксида лития (2,58 мг, 0,110 ммоль, 2,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 4 путем добавления уксусной кислоты и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мм; подвижная фаза А: вода (10 mM  $NH_4HCO_3$ +0,1%  $NH_3 \cdot H_2O$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В за 8 мин; 254/210 нм; RT: 7,52 мин) с получением 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (11,2 мг, 51,5%) в виде белого твердого вещества.

**[00302]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 393  $[M-H]^-$ . Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,538 мин.

**[00303]**  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,9 (br, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,07 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,35-6,33 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,18-4,11 (m,

2H), 3,82-3,78 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**[00304] Синтез 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 2, 10b)**

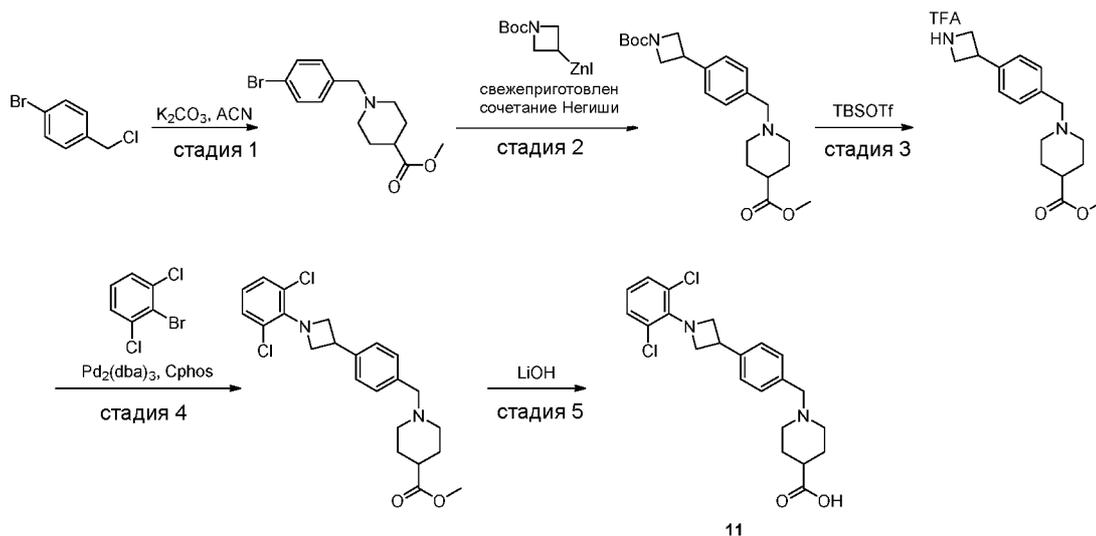


Смесь - хиральное разделение, 2 энантиомер метил 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоксилат (20,0 мг, 0,050 ммоль, 1,00 эквив.) и гидроксида лития (2,58 мг, 0,110 ммоль, 2,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 4 путем добавления уксусной кислоты и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30\*250, 5 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 50% В за 8 мин; 254/210 нм; RT: 6,16 мин) с получением 1-(5-(3-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,4 мг, 22,1%) в виде белого твердого вещества.

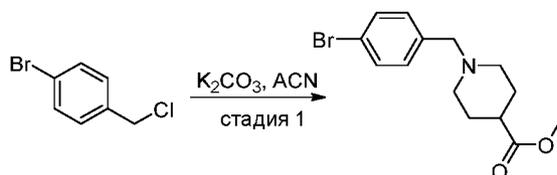
**[00305] ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 393 [M-H]<sup>-</sup>.** Аналитические условия: колонка: Shim-pack XR-ODS, 3,0\*50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,537 мин.

**[00306] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,00 (br, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,35-6,33 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H).

**Пример S11. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (11)**

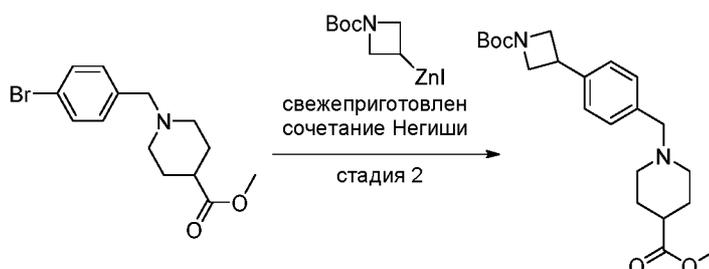


**[00307] Синтез метил 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 1-бром-4-(хлорметил)бензола (10,0 г, 48,67 ммоль, 1,00 эквив.) и метил пиперидин-4-карбоксилата (13,9 г, 97,33 ммоль, 2,00 эквив.) в ACN (100 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (20,1 г, 146 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при  $60^\circ C$  в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3\*100 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом, затем высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя EtOAc/PE, 1/3) с получением метил 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоксилата (12,0 г, 78%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 312  $[M+H]^+$ .

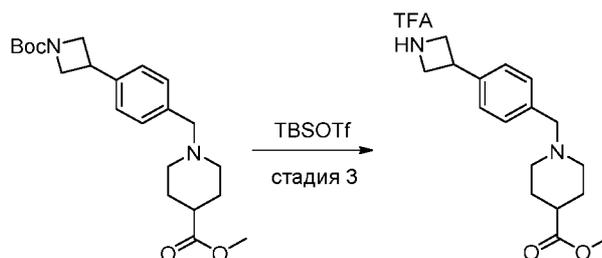
**[00308] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (40,8 г, 144,14 ммоль, 10,00 эквив.) в DMF (100 мл) добавляли порошкообразный цинк (2,8 г, 43,24 ммоль,

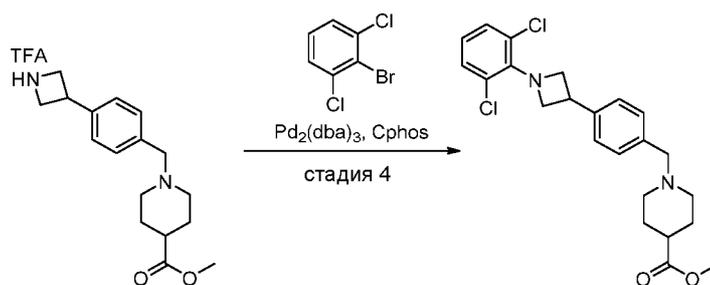
3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляли метил 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоксилат (4,5 г, 14,41 ммоль, 1,00 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,3 г, 1,44 ммоль, 0,10 эквив.) и три-*m*-толилфосфан (876 мг, 2,88 ммоль, 0,20 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3\*150 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом, затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 120 мл/мин; градиент: от 77% В до 85% В за 7 мин; 254/210 нм) с получением метил 1-(4-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (5,2 г, 92%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00309] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



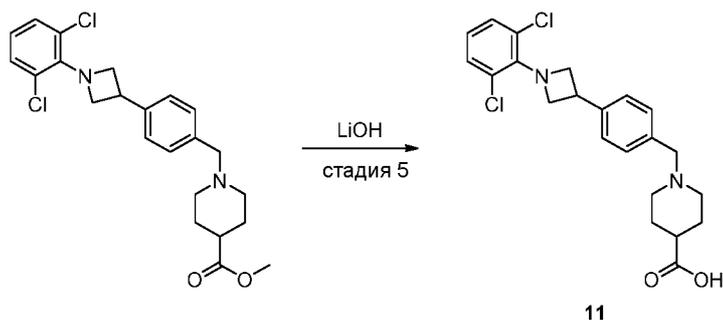
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (5,2 г, 13,38 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (100 мл) добавляли TBSOTf (7,1 мл, 40,15 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 120 мл/мин; градиент: от 10% В до 20% В за 5 мин; 254/210 нм) с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (5,2 г, 96%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 289 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00310] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (4,3 г, 14,91 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дихлор-бензола (5,0 г, 22,37 ммоль, 1,50 эквив.) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,4 г, 1,49 ммоль, 0,10 эквив.),  $\text{SPhos}$  (1,3 г, 2,98 ммоль, 0,20 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14,5 г, 44,73 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3\*150 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом, и затем высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В:  $\text{ACN}$ ; скорость потока: 120 мл/мин; градиент: от 80% В до 90% В за 7 мин; 254/210 нм) с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 11%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00311] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (11)**



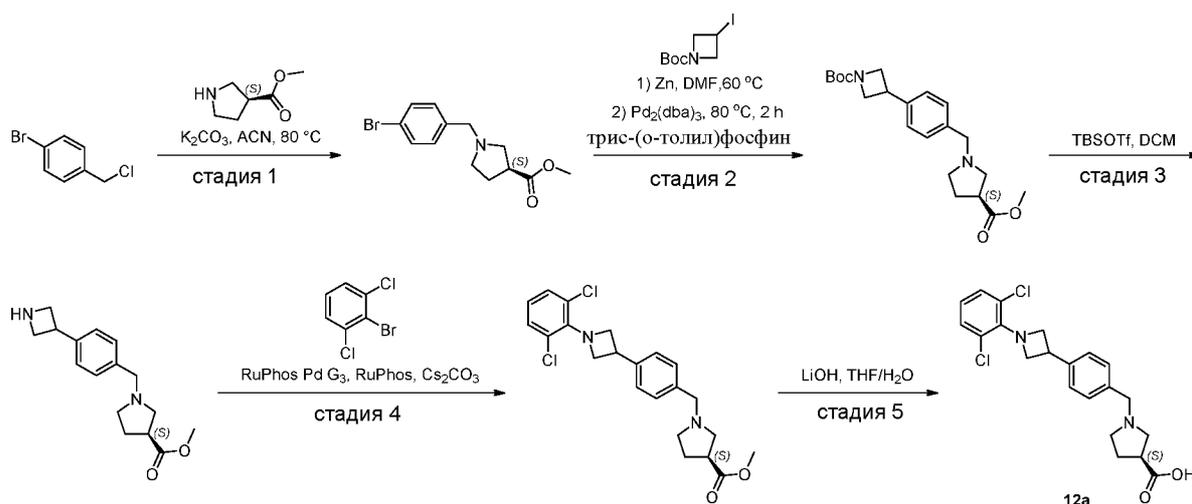
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 1,73 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (10 мл) и воде (1 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (217 мг, 5,19 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты по каплям, и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В:  $\text{ACN}$ ; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 45% В до

50% В за 4 мин; 254/210 нм) с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (558,8 мг, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

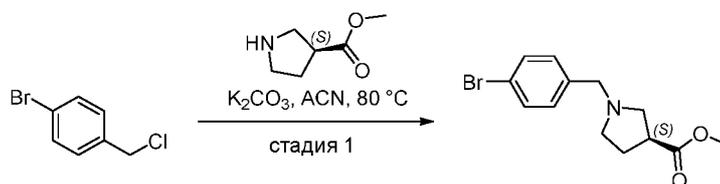
**[00312]**  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,41 (s, 4H), 7,15 (d,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 6,65 (t,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 4,92 (t,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,26 (d,  $J = 11,1$  Гц, 2H), 2,45-2,25 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H).

**[00313]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: колонка: YMC Meteoric Core C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода/5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,19 мин, удерживание при 95% в течение 0,58 мин, от 95% В до 10% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 0,758 мин.

**Пример S12a. (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота (12a)**



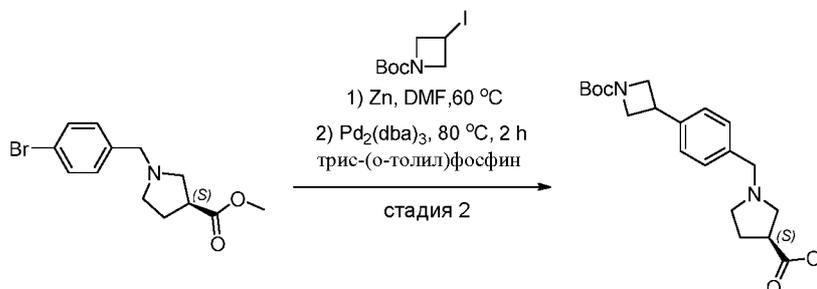
#### Синтез метил (S)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилата



К перемешанному раствору 1-бром-4-(хлорметил)бензола (3 г, 14,6 ммоль, 1,00 эквив.) и метил гас-(3*S*)-пирролидин-3-карбоксилата (2,83 г, 21,9 ммоль, 1,50 эквив.) в ACN (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,03 г, 29,2 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3\*20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали

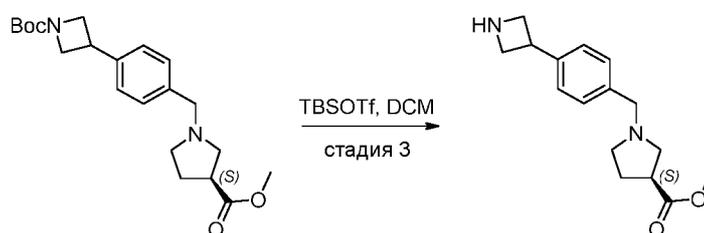
с помощью флэш-хроматографии С18 на силикагеле (элюируя водой (0,05% TFA)/ACN, 3/7) с получением метил (S)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилата (2,78 г, 63,9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 298 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00315] Синтез метил (S)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (11,3 г, 40,2 ммоль, 6,00 эквив.) в DMF (30 мл) добавляли порошкообразный цинк (2,6 г, 40,2 ммоль, 6,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (921 мг, 1,01 ммоль, 0,15 эквив.), трис-(*o*-толил)фосфин (612 мг, 2,01 ммоль, 0,30 эквив.) и метил (S)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилат (2,00 г, 6,71 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил (S)-1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (2 г, 79,6%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

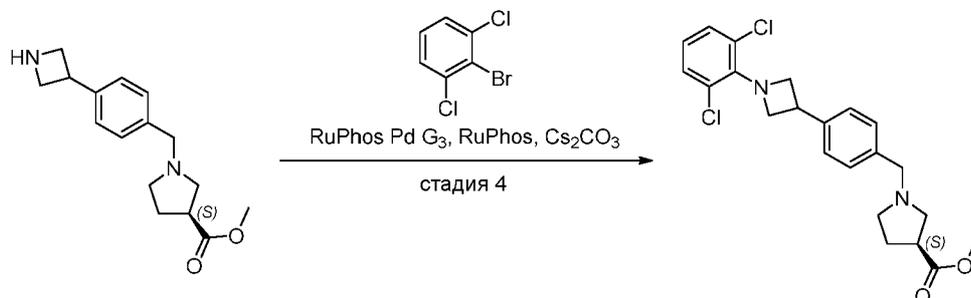
**[00316] Синтез метил (S)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил (S)-1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-пирролидин-3-карбоксилата (2 г, 5,34 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (3 мл) добавляли TBSOTf (2,5 мл, 14,1 ммоль, 2,64 эквив.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки С18 (элюируя водой/ACN,

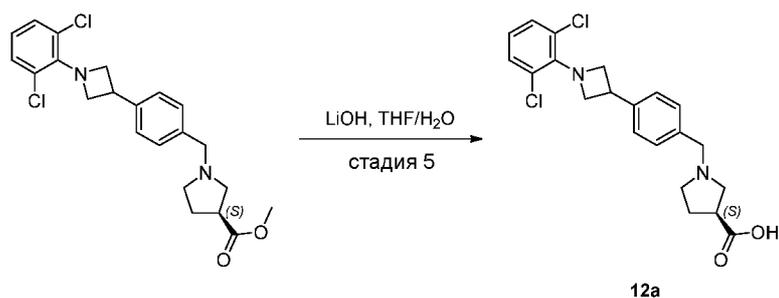
5/95) с получением метил (S)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (970 мг, 66,2%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 275  $[M+H]^+$ .

**[00317] Синтез метил (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил (S)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (600 мг, 2,19 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дихлор-бензола (988 мг, 4,37 ммоль, 2,00 эквив.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли RuPhos Pd G<sub>3</sub> (183 мг, 0,220 ммоль, 0,10 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,13 г, 6,56 ммоль, 3,00 эквив.) и RuPhos (204 мг, 0,440 ммоль, 0,20 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/3) с получением метил (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-бензил)пирролидин-3-карбоксилата (120 мг, 13,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 419  $[M+H]^+$ .

**[00318] Синтез (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (12a)**



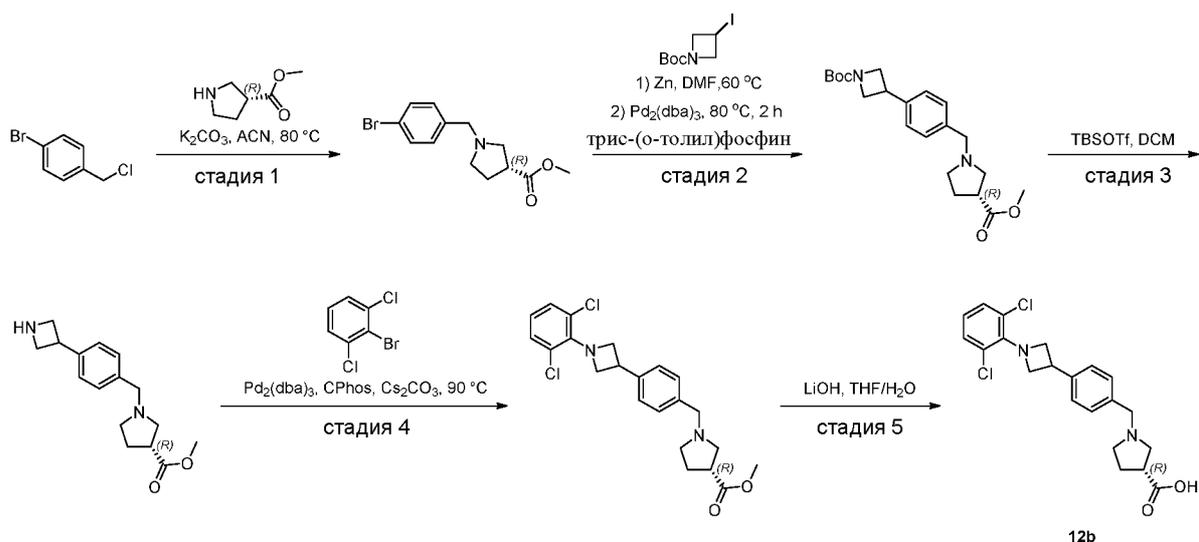
К перемешанному раствору метил (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-пирролидин-3-карбоксилата (120 мг, 0,290 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли LiOH (21 мг, 0,860 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колодка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 45% В за 9

мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 8,85 мин) с получением (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (71,6 мг, 61,2%) в виде белого твердого вещества.

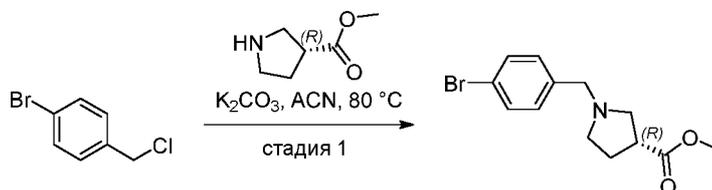
**[00319]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 405 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: YMC Meteoric Core C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,20 мин, удерживание при 95% в течение 0,58 мин, от 95% В до 10% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 0,749 мин.

**[00320]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,13 (q, J = 8,8 Гц, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 3H), 3,07-3,01 (m, 2H).

**Пример S12b. (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота (12b)**



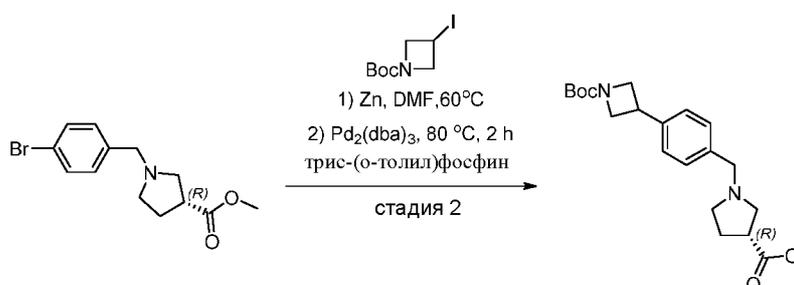
### Синтез метил (R)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилата



К перемешанному раствору 1-бром-4-(хлорметил)бензола (3 г, 14,6 ммоль, 1,00 эквив.) и метил (R)-пирролидин-3-карбоксилата (2,83 г, 21,9 ммоль, 1,50 эквив.) в ACN (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,03 г, 29,2 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3\*20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным

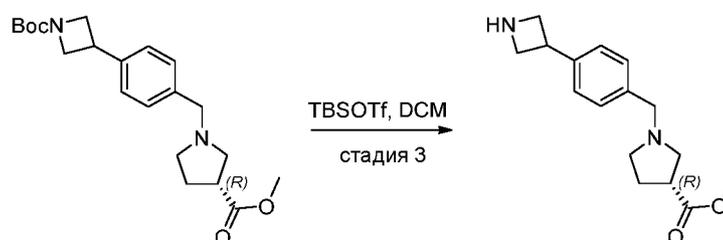
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя водой (0,05% TFA)/ACN, 3/7) с получением метил (R)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилата (4,13 г, 94,9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 298 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00322] Синтез метил (R)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (11,3 г, 40,2 ммоль, 6,00 эквив.) в DMF (30 мл) добавляли порошкообразный цинк (2,6 г, 40,2 ммоль, 6,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (921 мг, 1,01 ммоль, 0,15 эквив.), трис-(*o*-толил)фосфин (612 мг, 2,01 ммоль, 0,30 эквив.) и метил (R)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилат (2,00 г, 6,71 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил (R)-1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (1,9 г, 75,6%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 375 [M+H]<sup>+</sup>.

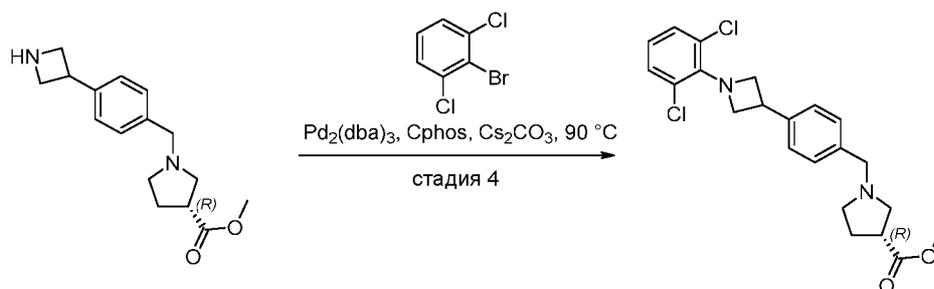
**[00323] Синтез метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил (R)-1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-пирролидин-3-карбоксилата (2 г, 5,34 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (3 мл) добавляли TBSOTf (2,5 мл, 14,1 ммоль, 2,64 эквив.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала

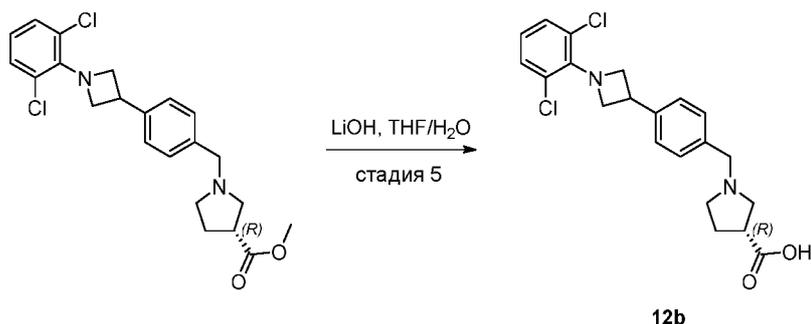
завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (990 мг, 70,8%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00324] Синтез метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (600 мг, 2,19 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дихлорбензола (988 мг, 4,37 ммоль, 2,00 эквив.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 мг, 0,220 ммоль, 0,10 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,13 г, 6,56 ммоль, 3,00 эквив.) и SPhos (190 мг, 0,440 ммоль, 0,20 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/3) с получением метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (120 мг, 13,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 419 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00325] Синтез (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (12b)**



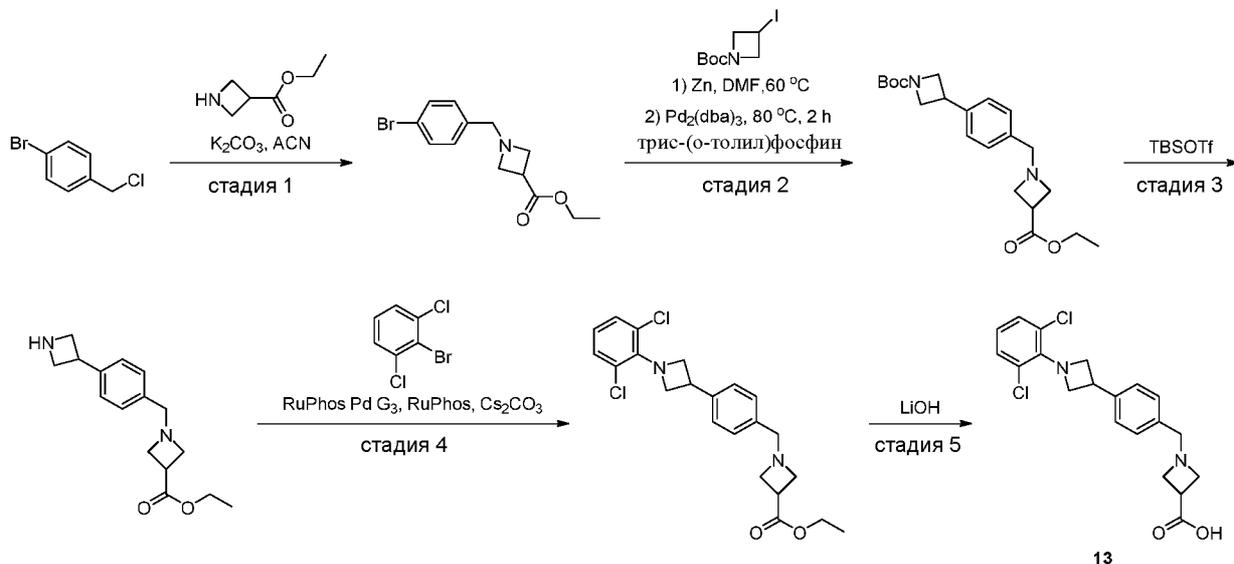
К перемешанному раствору метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (120 мг, 0,290 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли LiOH (21 мг, 0,860 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 50% В за 7 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 6,32 мин) с получением (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (56,6 мг, 48,3%) в виде белого твердого вещества.

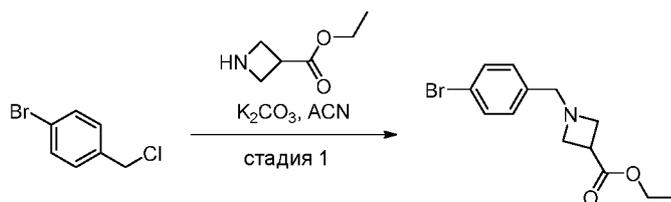
**[00326]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: колонка: YMC Meteoric Core C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,20 мин, удерживание при 95% в течение 0,58 мин, от 95% В до 10% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 0,757 мин.

**[00327]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,72 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,90 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,13 (q,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H).

**Пример S13. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоновая кислота (13)**



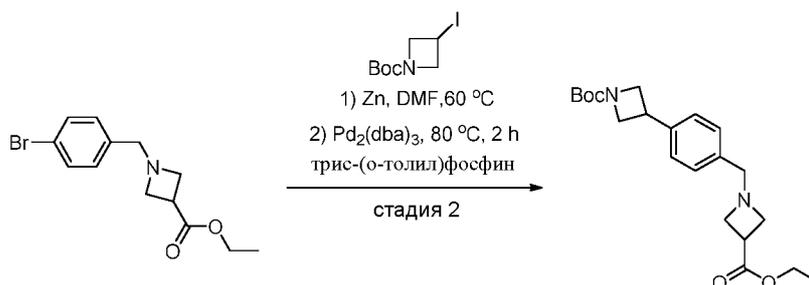
### Синтез этил 1-(4-бромбензил)азетидин-3-карбоксилата



К перемешанному раствору 1-бром-4-(хлорметил)бензола (2,12 г, 10,32 ммоль, 1,00 эквив.) и этил азетидин-3-карбоксилата (2,00 г, 15,48 ммоль, 1,50 эквив.) в АСN (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,85 г, 20,63 ммоль, 3,00 эквив.). Эту реакционную смесь перемешивали при 80 °С

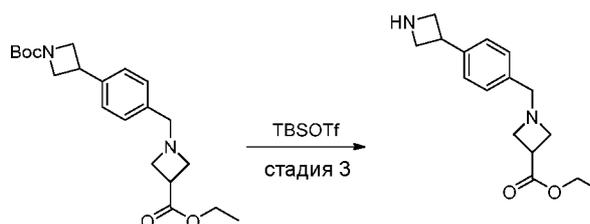
в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3\*20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя водой (0,05% TFA)/ACN, 3/7) с получением этил 1-(4-бромбензил)азетидин-3-карбоксилата (2,50 г, 8,38 ммоль, 81,3%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00329] Синтез трет-бутил 3-(4-((3-(этоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)азетидин-1-карбоксилата**



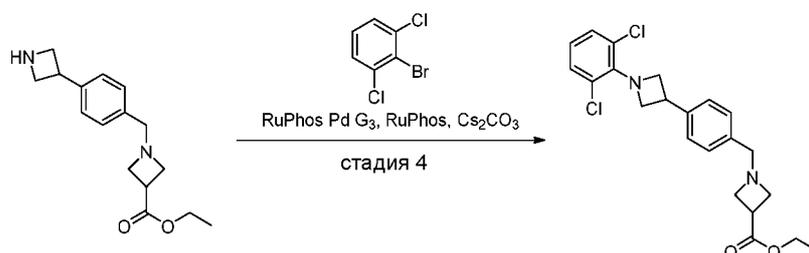
К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (22,8 г, 80,4 ммоль, 10,0 эквив.) в DMF (100 мл) добавляли порошкообразный цинк (5,22 г, 80,4 ммоль, 10,0 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,47 г, 1,62 ммоль, 0,20 эквив.), трис-(*о*-толил)фосфин (1,72 г, 12,0 ммоль, 0,70 эквив.) и этил 1-(4-бромбензил)азетидин-3-карбоксилат (2,40 г, 8,04 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*80 мл). Органические слои объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением *трет*-бутил 3-(4-((3-(этоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)азетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 33,2%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00330] Синтез этил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата**



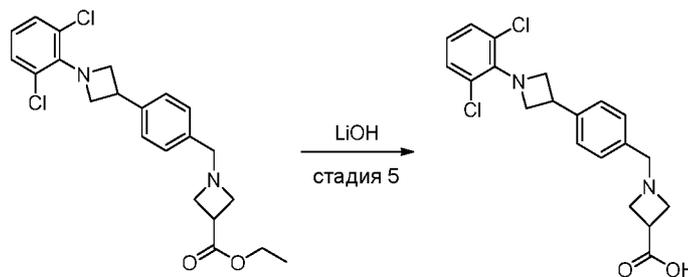
К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-(4-((3-(этоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)-фенил)азетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,67 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (5 мл) добавляли TBSOTf (1,32 мл, 7,48 ммоль, 2,80 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением этил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (600 мг, 2,19 ммоль, 82%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 275  $[M+H]^+$ .

**[00331] Синтез этил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору этил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (600 мг, 2,19 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дихлор-бензола (494 мг, 2,19 ммоль, 1,00 эквив.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли RuPhos (102 мг, 0,220 ммоль, 0,100), RuPhos Pd G3 (183 мг, 0,220 ммоль, 0,100 эквив.) и  $Cs_2CO_3$  (2,13 г, 6,56 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением этил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-бензил)азетидин-3-карбоксилата (120 мг, 13,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$ .

**[00332] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоновой кислоты (13)**



13

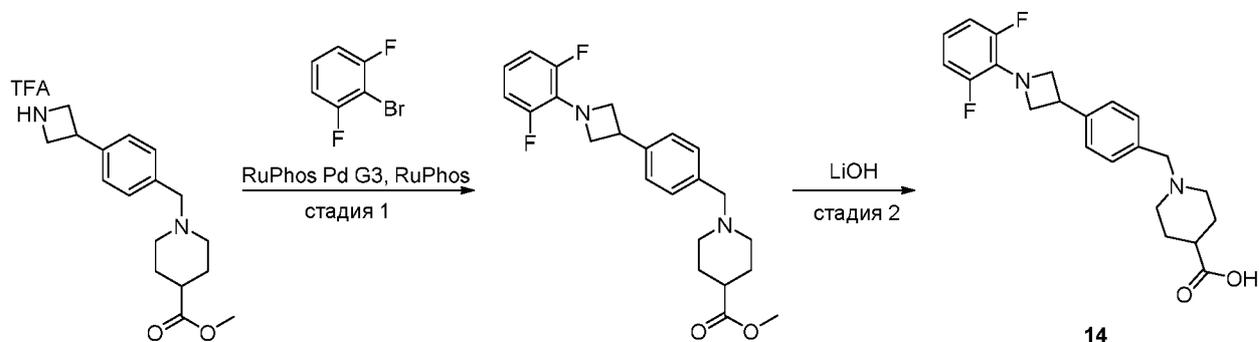
К перемешанному раствору этил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (120 мг, 0,290 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде

(1 мл) добавляли NaOH (34 мг, 0,860 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 50% В за 10 мин, 254/220 нм; RT: 9,67 мин) с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-бензил)азетидин-3-карбоновой кислоты (36,3 мг, 31,9%) в виде белого твердого вещества.

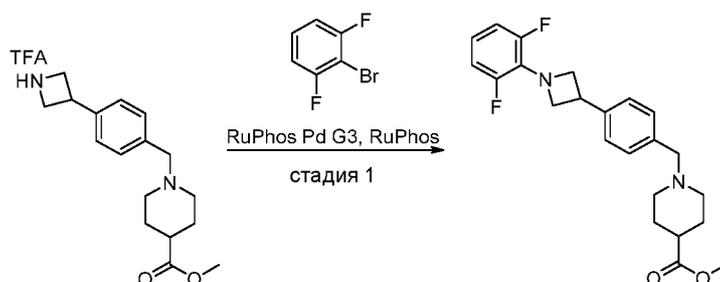
**[00333]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: YMC Meteoric Core C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 55% В за 1,85 мин, от 55% В до 95% В за 0,45 мин, удерживание при 95% в течение 0,50 мин, от 95% В до 10% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 0,389 мин.

**[00334]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H).

**Пример S14. Синтез 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (14)**



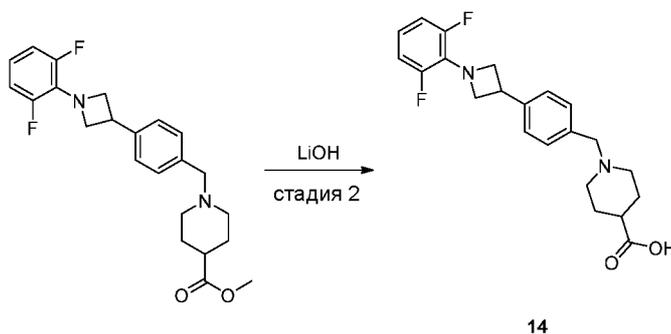
**Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,690 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-бром-1,3-дифтор-бензола (133 мг, 0,690 ммоль, 1,00

эквив.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (64 мг, 0,070 ммоль, 0,10 эквив.), RuPhos (64 мг, 0,140 ммоль, 0,20 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (676 мг, 2,080 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/2) с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 36% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 401 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00336] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты**



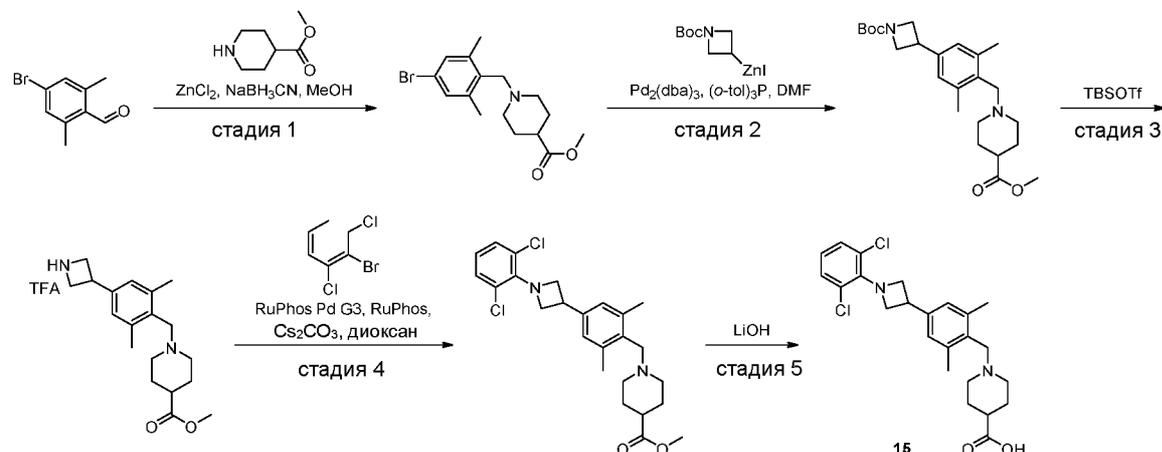
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,200 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (25 мг, 0,600 ммоль, 3,00 эквив.). Раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 66% В до 80% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 6,12 мин) с получением 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (33 мг, 42% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

**[00337]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 387 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: Poroshell HRH-C18, 3,0\*50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 2,00 мин, удерживание при 95% в течение 0,60 мин, от 95% В до 10% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,106 мин.

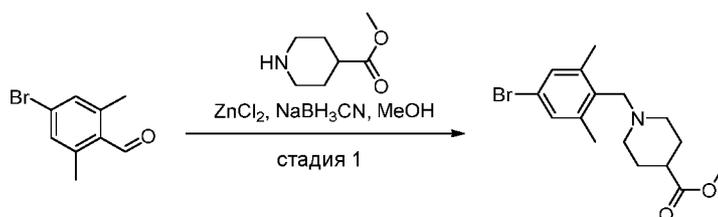
**[00338]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,76-6,7 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,97-

3,87 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).

**Пример S15. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (15)**

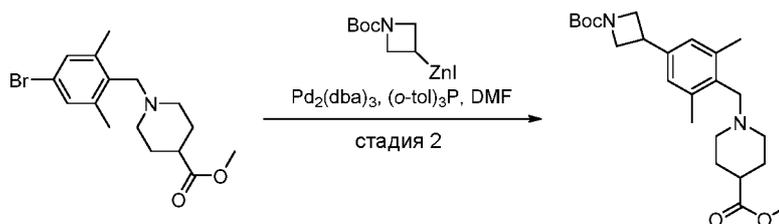


**[00339] Синтез метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



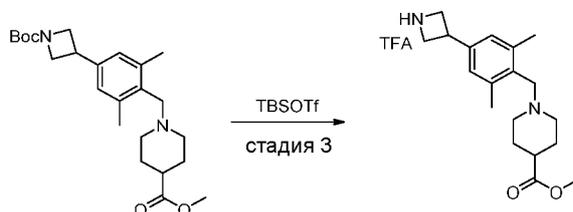
Раствор  $ZnCl_2$  (1,9 М в Me-THF, 19,8 мл, 37,54 ммоль, 2,00 эквив.) и  $NaBH_3CN$  (4,72 г, 75,09 ммоль, 4,00 эквив.) в метаноле (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 4-бром-2,6-диметилбензальдегид (4 г, 18,77 ммоль, 1,00 эквив.) и метил пиперидин-4-карбоксилат (5,38 г, 37,55 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь выливали в DCM/ $H_2O$  (1/1, 100 мл). Отделенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 3/1) с получением метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (3,5 г, 54,8%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 340  $[M+H]^+$ .

**[00340] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



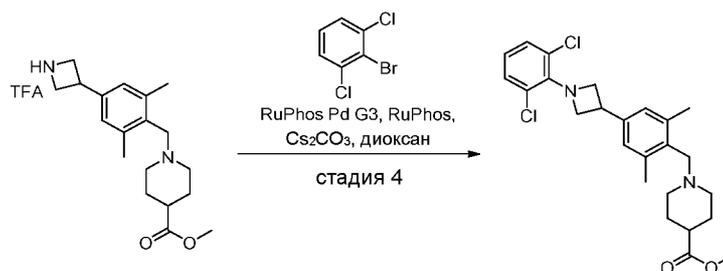
К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (13,24 г, 46,75 ммоль, 10,0 эквив.) в DMF (75 мл) добавляли порошкообразный цинк (4,41 г, 67,48 ммоль, 15,0 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Затем добавляли метил 1-(4-(2-бром-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилат (1,5 г, 4,41 ммоль, 1,00 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (807 мг, 0,88 ммоль, 0,20 эквив.) и три-(*o*-толил)фосфин (1,34 г, 4,41 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя 100% ACN) с получением метил 1-(4-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 98,0%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 417 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00341] Синтез метил 1-(4-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 4,32 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (2 мл) добавляли TBSOTf (1,53 мл, 8,64 ммоль, 2,00 эквив.) по каплям при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя 22% ACN в воде (0,05% TFA)) с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида (1,3 г, 95,1%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 317 [M+H]<sup>+</sup>.

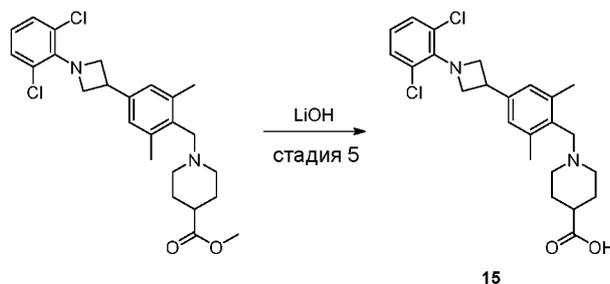
**[00342] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида (2 г, 6,32 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дихлорбензола (2,86 г, 12,64 ммоль, 2,00 эквив.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли RuPhos Pd G3 (884 мг, 0,95 ммоль, 0,15 эквив.), RuPhos (442 мг, 0,95 ммоль, 0,15 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,16 г, 18,96 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии C18 на силикагеле (элюируя 90% ACN в воде (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 17,1%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [00343] Синтез

#### 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (15)



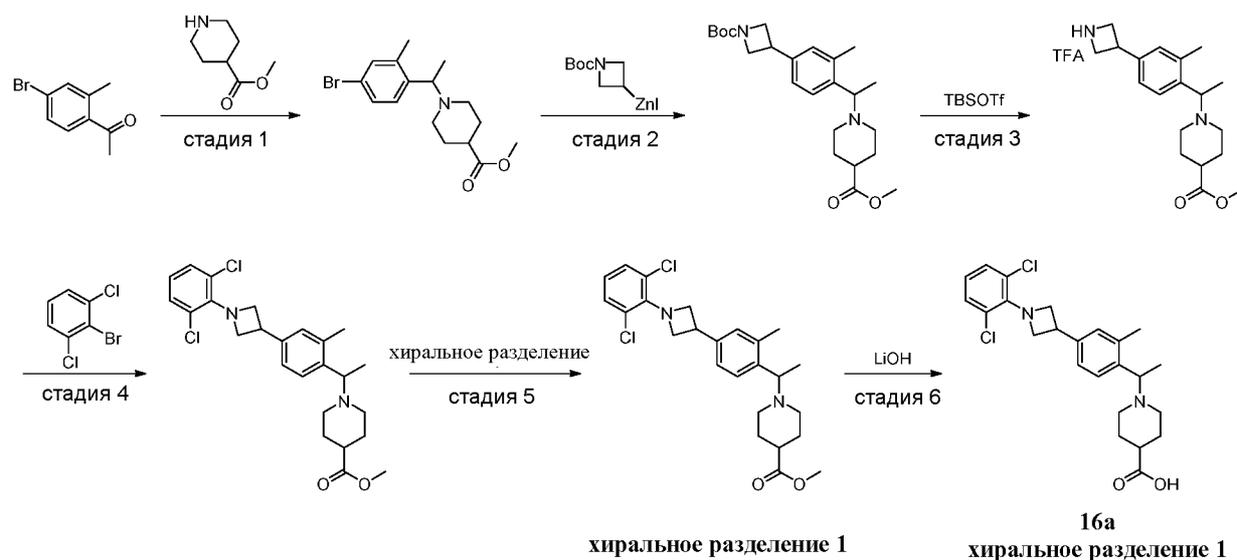
Смесь метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата (25 мг, 0,54 ммоль, 1,00 эквив.) и LiOH (39 мг, 1,63 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2,5 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты, и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В за 7 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 5,92 мин) с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-

диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (165,1 мг, 66,7%) в виде белого твердого вещества.

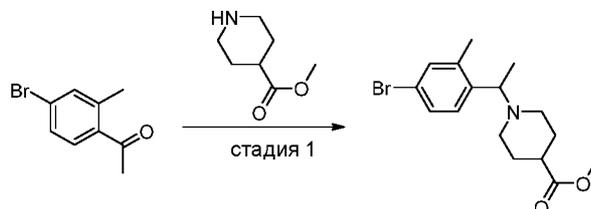
**[00344]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,24 (d,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,74 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,80 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,34 (t,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H).

**[00345]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: колонка: УМСMeteoric C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,20 мин, удерживание при 95% в течение 0,58 мин, от 95% В до 10% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 0,849 мин.

**Пример S16. 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)-2-метилфенил)этил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (16a и 16b)**



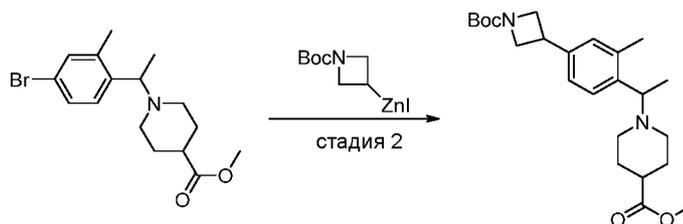
**[00346]** Синтез метил 1-(1-(4-бром-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата



К перемешанному раствору  $\text{NaCNBH}_3$  (3,55 г, 93,87 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли  $\text{ZnCl}_2$  (1 М в THF, 23 мл, 23,47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Раствор 1-(4-бром-2-метил-фенил)этанона (5,00 г, 23,47 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (6,72 г, 46,93 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное

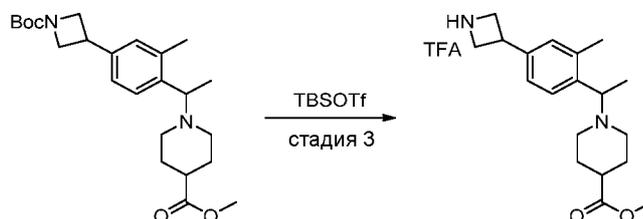
вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 1/1) с получением метил метил 1-(1-(4-бром-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (5,5 г, 68,9% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 340  $[M+H]^+$ .

**[00347] Синтез метил 1-(1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (24,6 г, 70,53 ммоль, 4,00 эквив.) в DMF (30 мл) добавляли порошкообразный цинк (5,76 г, 88,2 ммоль, 5,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,61 г, 1,76 ммоль, 0,010 эквив.), трис(*о*-толил)фосфин (1,07 г, 3,53 ммоль 0,020 эквив.) и метил 1-(1-(4-бром-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилат (6,00 г, 17,6 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*80 мл). Органические слои объединяли и высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 4/1) с получением метил 1-(1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-метил-фенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (1,9 г, 25,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 417  $[M+H]^+$ .

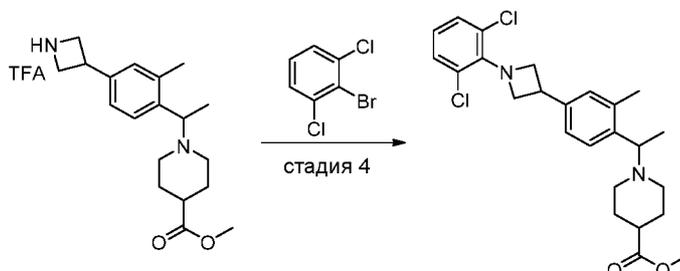
**[00348] Синтез метил 1-(1-(4-(азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида**



К перемешанному раствору метил 1-(1-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (1,9 г, 4,56 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TBSOTf (5 мл, 56,44 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с

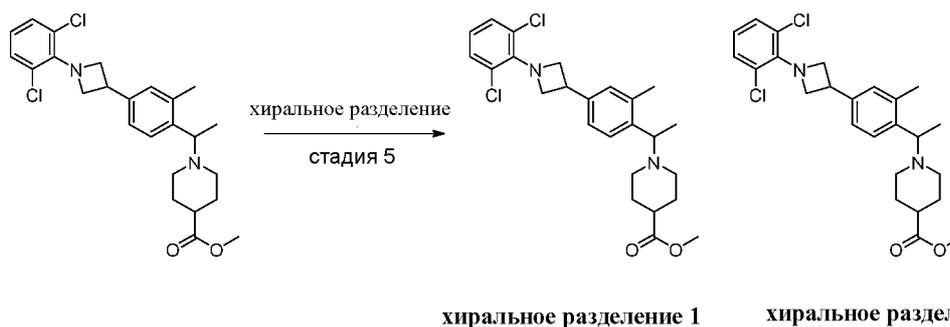
получением метил 1-(1-(4-(азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида (900 мг, 62,4% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 317  $[M+H]^+$ .

**[00349] Синтез метил 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)-пиперидин-4-карбоксилата**



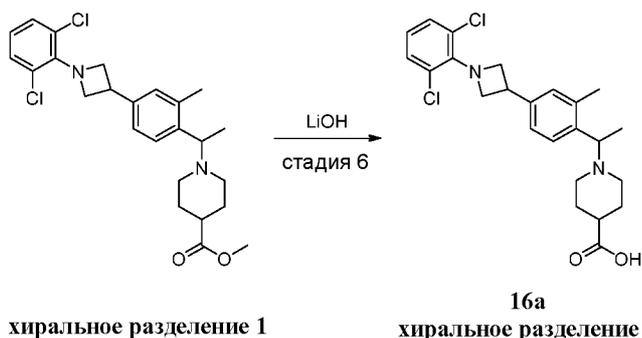
К перемешанному раствору метил 1-(1-(4-(азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилат-2,2,2-трифторацетальдегида (900 мг, 2,84 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2-бром-1,3-дихлор-бензол (1,28 г, 5,69 ммоль), RuPhos Pd G3 (530 мг, 0,570 ммоль), RuPhos (133 мг, 0,280 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,78 г, 8,53 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/3) с получением метил 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (139 мг, 10,6% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461  $[M+H]^+$ .

**[00350] Хиральное разделение метил 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)-пиперидин-4-карбоксилата**



Рацемат разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IG-3, 3,0\*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза В: MeOH (1% 2 М  $NH_3$ -MeOH); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: изократический 20% В; длина волны: 220 нм) с получением 65 мг первого энантиомера и 50 мг второго энантиомера.

**[00351] Синтез 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (энантиомер 1, 16a)**

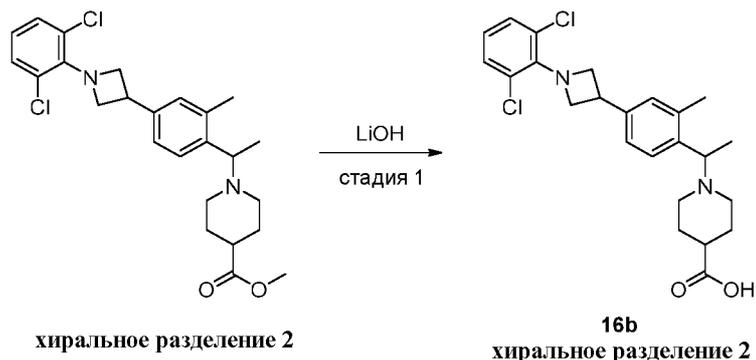


**[00352]** Смесь метил 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (энантиомер 1, 65 мг, 0,140 ммоль) и LiOH (18 мг, 0,420 ммоль) в THF (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 39% В до 64% В за 8 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 7,08 мин) с получением 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)-этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (22,8 мг, 35,9% выход) в виде белого твердого вещества.

**[00353]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 1,20 мин, удерживание при 100% в течение 0,60 мин, от 100% В до 5% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 1,035 мин.

**[00354]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52-7,37 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,73 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,89 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,51-4,40 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

**[00355]** Синтез 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)-этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (хиральное разделение 2, 16b)

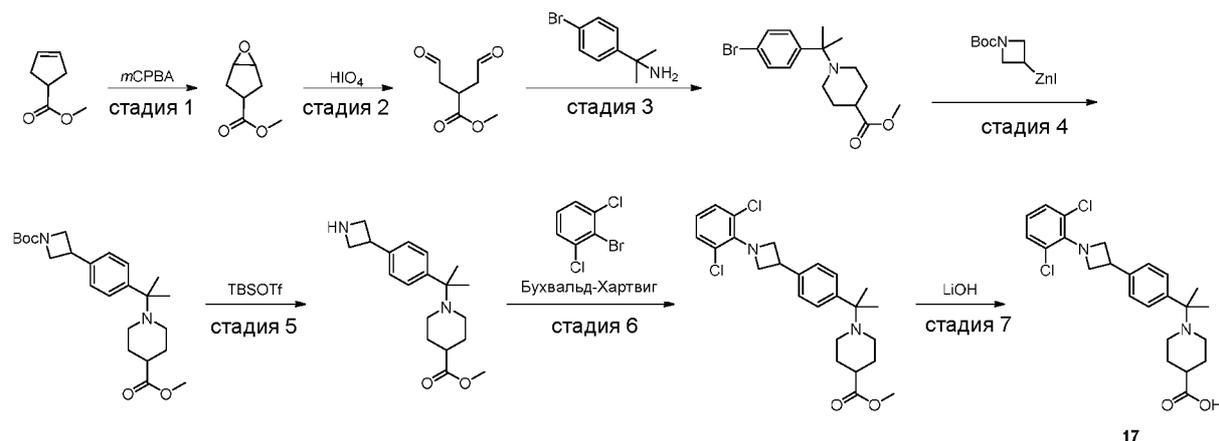


Смесь метил 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)этил)-пиперидин-4-карбоксилата (энантиомер 2, 50 мг, 0,110 ммоль) и LiOH (14 мг, 0,330 ммоль) в THF (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 39% В до 64% В за 8 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 7,10 мин) с получением 1-(1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-метилфенил)-этил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (25,4 мг, 51,9% выход) в виде белого твердого вещества.

**[00356]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA), скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 1,20 мин, удерживание при 100% в течение 0,60 мин, от 100% В до 5% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 1,033 мин.

**[00357]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52-7,38 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,90 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,53-4,41 (m, 3H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 4H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

**Пример S17. 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (17)**

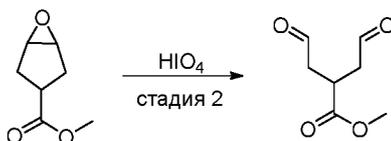


**[00358] Синтез метил 6-оксабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата**



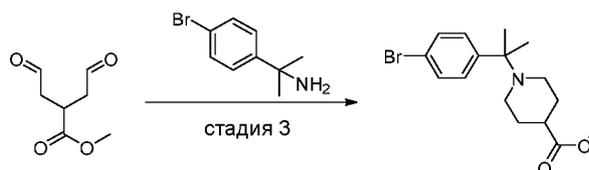
К перемешанному раствору метил циклопент-3-ен-1-карбоксилата (2,00 г, 15,9 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (15 мл) добавляли *m*-CPBA (3,50 г, 20,3 ммоль, 1,30 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. ГХ-МС показала, что реакция завершена. Реакцию останавливали водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и фильтровали, фильтрат разбавляли DCM (50 мл) и промывали рассолом, и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением метил 6-оксабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (2 г, 88,7%) в виде неочищенного светло-желтого масла, которое сразу применяли на следующей стадии.

**[00359] Синтез метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноата**



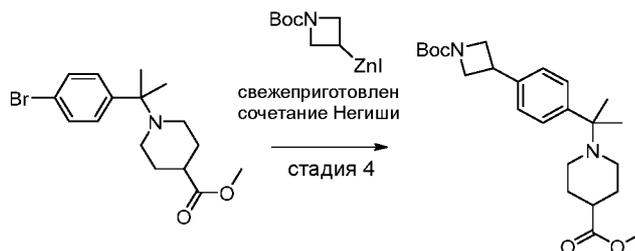
К перемешанному раствору метил 6-оксабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (2 г, 14,07 ммоль, 1,00 эквив.) в этилацетате (3 мл) добавляли HIO<sub>4</sub> (2,96 г, 15,48 ммоль, 1,10 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали. Реакционную смесь выливали в EA/H<sub>2</sub>O, и органический слой промывали рассолом и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В результате получали метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноат (2 г, 89,9%) в виде неочищенного светло-желтого масла, которое сразу применяли на следующей стадии.

**[00360] Синтез метил 1-(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



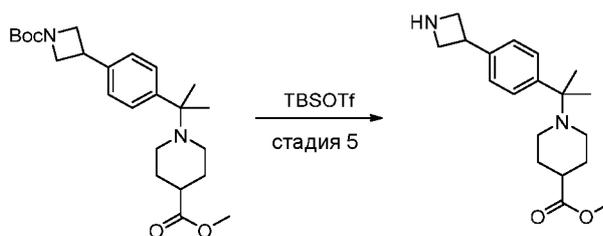
Раствор ZnCl<sub>2</sub> (2,0 М в THF, 8,5 мл, 19,0 ммоль, 2,00 эквив.) и NaBH<sub>3</sub>CN (2,43 г, 37,9 ммоль, 4,00 эквив.) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноат (1,50 г, 9,48 ммоль, 1,00 эквив.) и 2-(4-бромфенил)пропан-2-амин (1,62 г, 7,59 ммоль, 0,80 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Твердое вещество удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 20/80) с получением метил 1-(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 18,6%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 340 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00361] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



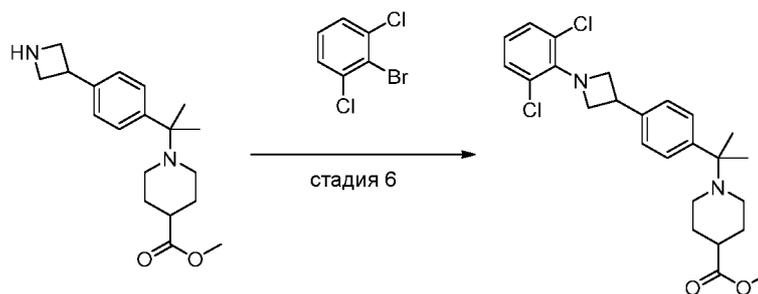
К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (5,29 г, 18,7 ммоль, 10,0 эквив.) в DMF (30 мл) добавляли цинк (1,76 г, 26,99 ммоль, 15,0 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Затем добавляли метил 1-(2-(4-бромфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (600 мг, 1,76 ммоль, 1,00 эквив.), Pd<sub>2</sub>(bda)<sub>3</sub> (323 мг, 0,35 ммоль, 0,20 эквив.) и трис-(*о*-толил)фосфин (536 мг, 1,76 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли и высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 2/1) с получением метил 1-(2-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (730 мг, 99,4%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 417 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00362] Синтез метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



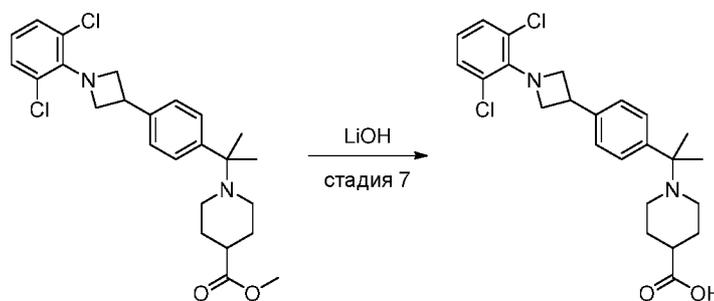
К перемешанному раствору метил 1-(2-(4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)фенил)-пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (730 мг, 1,75 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (2 мл) добавляли TBSOTf (0,62 мл, 3,5 ммоль, 2,00 эквив.) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (550 мг, 99,2%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00363] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



Раствор метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (550 мг, 1,74 ммоль, 1,00 эквив.), 2-бром-1,3-дихлор-бензола (785 мг, 3,48 ммоль, 2,00 эквив.), RuPhos Pd G3 (243 мг, 0,26 ммоль, 0,15 эквив.), RuPhos (122 мг, 0,26 ммоль, 0,15 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,69 г, 5,21 ммоль, 3,00 эквив.) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 21,2%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00364] Синтез 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (17)**



17

Смесь метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (175 мг, 0,38 ммоль, 1,00 эквив.) и LiOH (27 мг, 1,14 ммоль, 3,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% В до 45% В за 10 мин, удерживание при 45% В в течение 2 мин; длина волны: 254/220 нм;

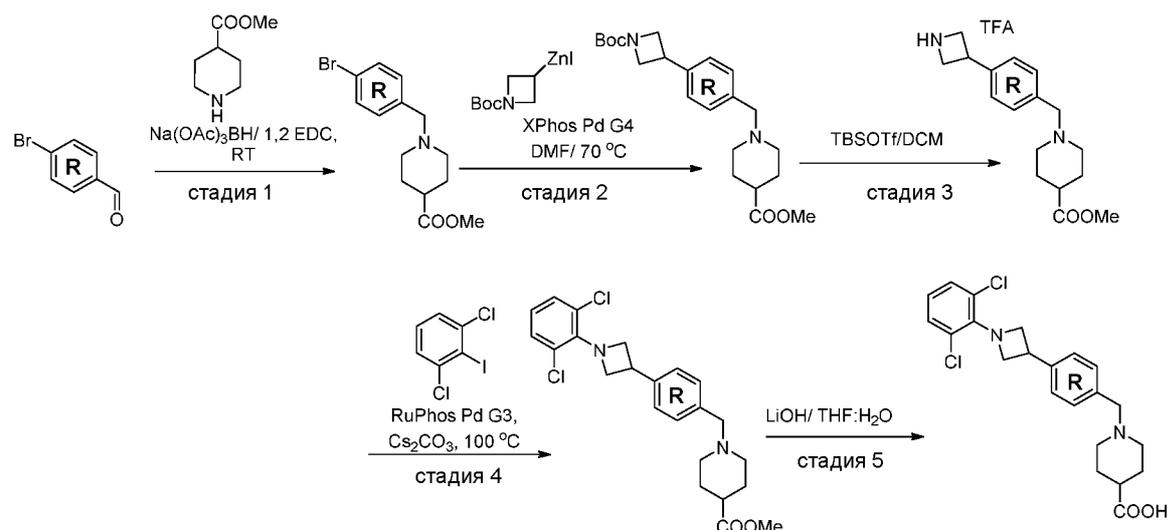
RT: 10,38 мин) с получением 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (108,5 мг, 62,5%) в виде белого твердого вещества.

**[00365]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: YMC Meteoric Core C18 ВЮ, 2,1\*30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,20 мин, удерживание при 95% в течение 0,58 мин, от 95% В до 10% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 0,803 мин.

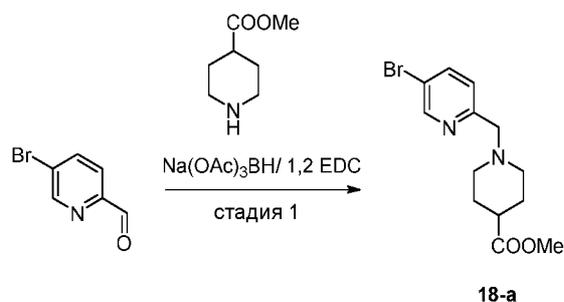
**[00366]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,0 (br, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,83 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,37-4,34 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

**Пример S18. 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (18)**

**[00367]** Общий способ:



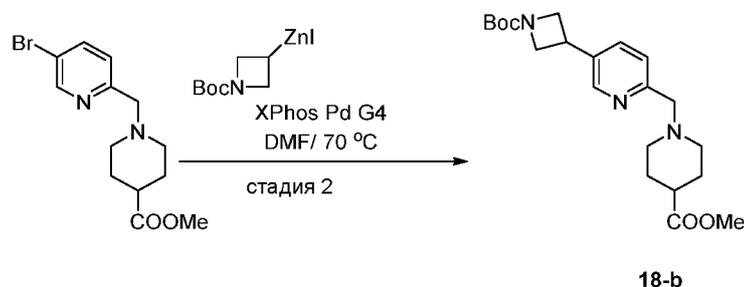
**[00368]** Синтез метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (18-а)



К раствору 5-бромпиридинальдегида (3 г, 16,13 ммоль) в безводном 1,2 DCE (10 мл) добавляли метил пиперидин-4-карбоксилат (2,309 г, 16,13 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 10 мин добавляли

триацетоксиборогидрид натрия (3,42 г, 16,13 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 4 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 35,6% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 313,0, 315,0 [M, M+2H]<sup>+</sup>.

**[00369] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата (18-b)**

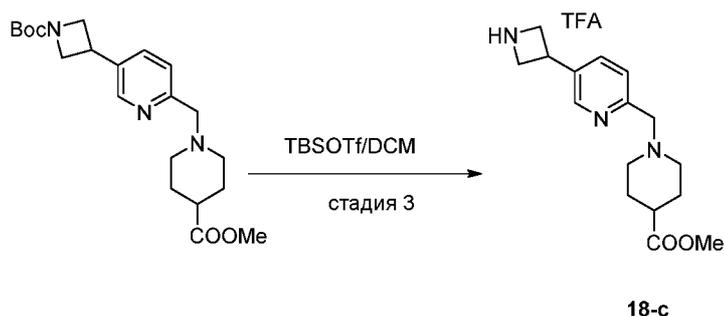


К перемешанному раствору активированного цинка (1,044 г, 15,96 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,028 мл, 0,319 ммоль) и нагревали до 60°C. Через 30 мин смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли хлортриметилсилан (0,1 мл, 0,782 ммоль). Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к смеси добавляли раствор *трет*-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (4,52 г, 15,96 ммоль) в безводном DMF (15 мл) и нагревали до 60°C в течение 2 ч с получением (1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)цинка (II) иодида.

**[00370]** В другую двухгорлую круглодонную колбу к раствору метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,0 г, 3,19 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли XPhos Pd G4 (0,549 г, 0,639 ммоль). Затем к смеси через канюлю добавляли свежеприготовленный (1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)цинк (II) иодид в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в атмосфере азота, и протекание реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Через 16 ч анализ ЖХ-МС показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (300 мл) с последующим раствором рассола (200 мл), высушивали над безводным

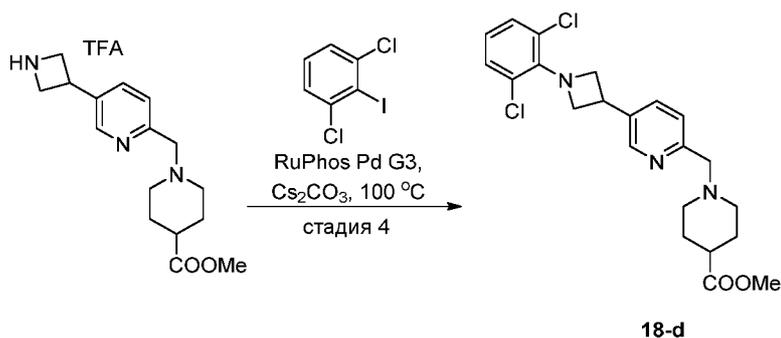
сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане, с получением метил 1-((5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,4 г, 78% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 390,2  $[M+H]^+$ .

**[00371] Синтез метил 1-((5-(азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (18-с)**



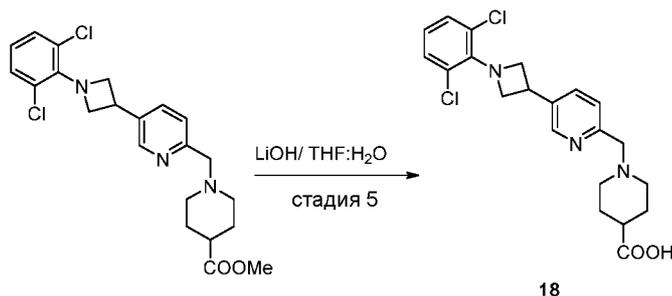
К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,3 г, 3,34 ммоль) в безводном дихлорметане (40 мл) добавляли *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (2,302 мл, 10,01 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч анализ ЖХ-МС показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии C18 на силикагеле (подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 120 мл/мин; градиент: от 10% В до 20% В за 5 мин; 254/210 нм). Целевые фракции собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (850 мг, 61,2% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 290,2  $[M+H]^+$ .

**[00372] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (18-d)**



**[00373]** К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,382 ммоль), 1,3-дихлор-2-иодбензола (453 мг, 1,659 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (1,3 г, 4,15 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и снова заполняли азотом. К смеси добавляли RuPhos Pd G3 (116 мг, 0,138 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 21,22% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00374] Синтез 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (18)**

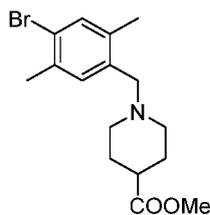


К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 0,322 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (23,16 мг, 0,967 ммоль), и полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 2 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и водный слой подкисляли, применяя уксусную кислоту, поддерживая pH=5. Полученную в результате смесь затем очищали с помощью колоночной хроматографии C18 на силикагеле (подвижная фаза А: вода (10 mM формиата аммония), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 45% В до 50% В за 4 мин; 254/210 нм). Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (45 мг, 28,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 420,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,49-8,48 (m, 1H), 7,92-

7,90 (m, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,76 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,85 (t,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 4,37 (t,  $J = 6,80$  Гц, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,78-2,55 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,46-2,47 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

**Пример S19. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (19)**

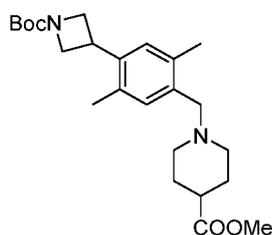
**[00375] Синтез метил 1-(4-бром-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (19-a)**



**19-a**

**[00376]** Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-a**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 342,0  $[M+2H]^+$ .

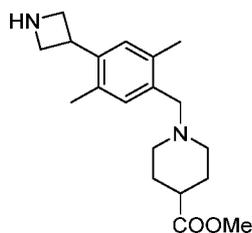
**[00377] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (19-b)**



**19-b**

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-b**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 417,3  $[M+H]^+$ .

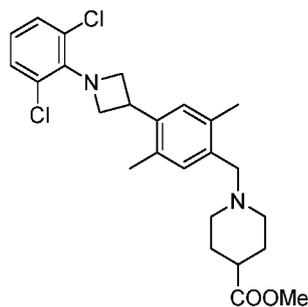
**[00378] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (19-c)**



**19-c**

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-c**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 317,2  $[M+H]^+$ .

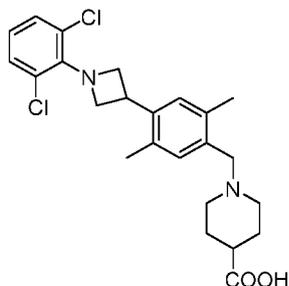
[00379] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (19-d)



19-d

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-d**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461,2  $[M+H]^+$ .

[00380] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (19)

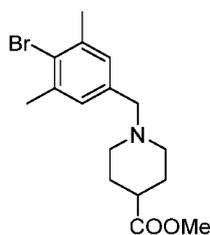


19

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 447,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,23 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,74 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,84 (t,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,33 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H).

**Пример S20. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (20)**

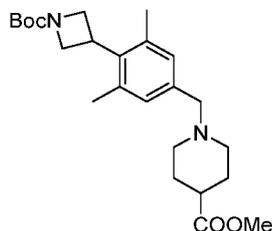
[00381] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-дихлорбензил)пиперидин-4-карбоксилата (20-a).



20-a

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-a**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 340,0, 342,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

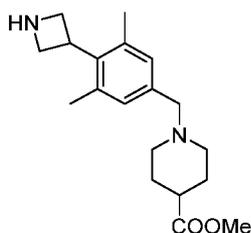
**[00382] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (20-b)**



20-b

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-b**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 417,0 [M+H]<sup>+</sup>.

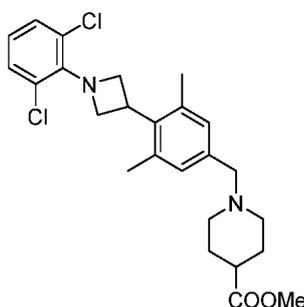
**[00383] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (20-c)**



20-c

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-c**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 317,2 [M+H]<sup>+</sup>.

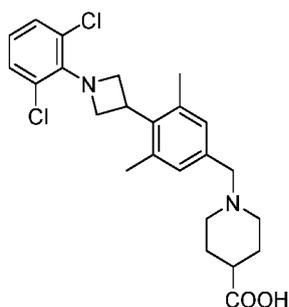
**[00384] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (20-d)**



20-d

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-d**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00385] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (20)**

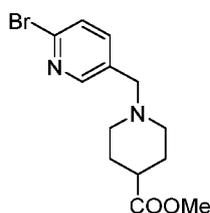


20

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 447,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,12 (bs, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,73 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,96 (t,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H).

**Пример S21. 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (21)**

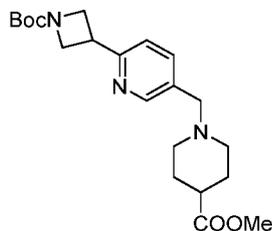
**[00386] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (21-а)**



21-а

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-а**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 313,1, 315,0  $[M, M+2H]^+$ .

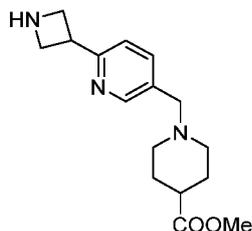
**[00387] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (21-б)**



21-б

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-б**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 390,2  $[M+H]^+$ .

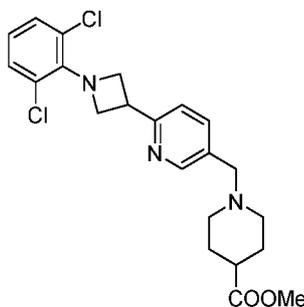
**[00388] Синтез метил 1-((6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилатв (21-с)**



21-с

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-с**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 290,2  $[M+H]^+$ .

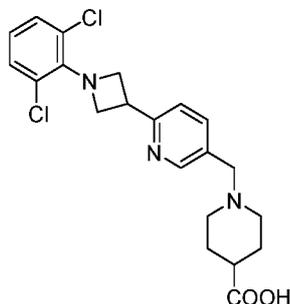
**[00389] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (21-d)**



21-d

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-d**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 434,1  $[M+H]^+$ .

**[00390] Синтез 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (21)**



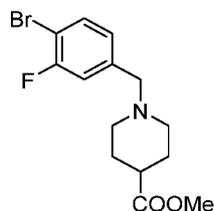
21

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 420,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,56 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,71 (t,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 4,91 (m,

2H), 4,63-4,59 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H).

**Пример S22. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (22)**

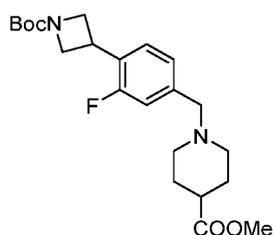
**[00391] Синтез метил 1-(4-бром-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (22-a)**



22-a

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-a**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 331,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

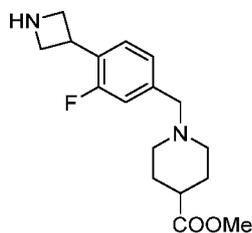
**[00392] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (22-b)**



22-b

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-b**. Светло-желтое масло; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

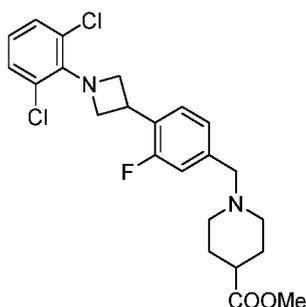
**[00393] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (22-c)**



22-c

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-c**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

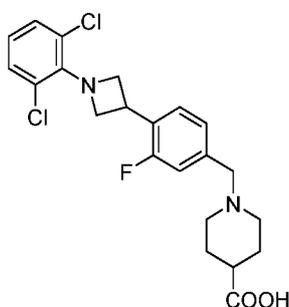
**[00394] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (22-d)**



22-d

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-d**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 451,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00395] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (22)**

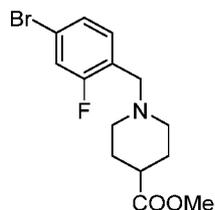


22

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 437,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d 7,49 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 8 Гц, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,75 (t, *J* = 8 Гц, 1H), 4,85 (t, *J* = 8 Гц, 2H), 4,40 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H).

**Пример S23. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (23)**

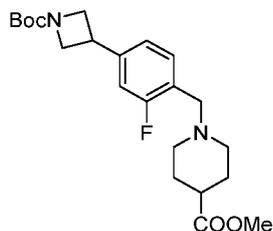
**[00396] Синтез метил 1-(4-бром-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (23-а)**



23-a

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-a**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 331,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

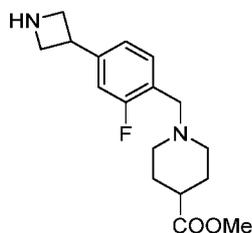
**[00397] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (23-b)**



23-b

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-b**. Светло-желтая жидкость; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 407,1 [M+H]<sup>+</sup>.

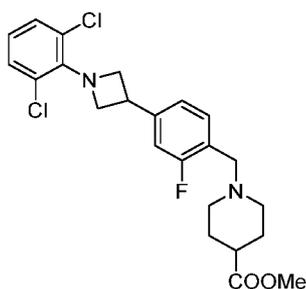
**[00398] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (23-c)**



23-c

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-c**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

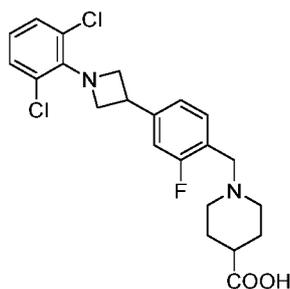
**[00399] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (23-d)**



23-d

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18-d**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 451,0 [M+H]<sup>+</sup>.

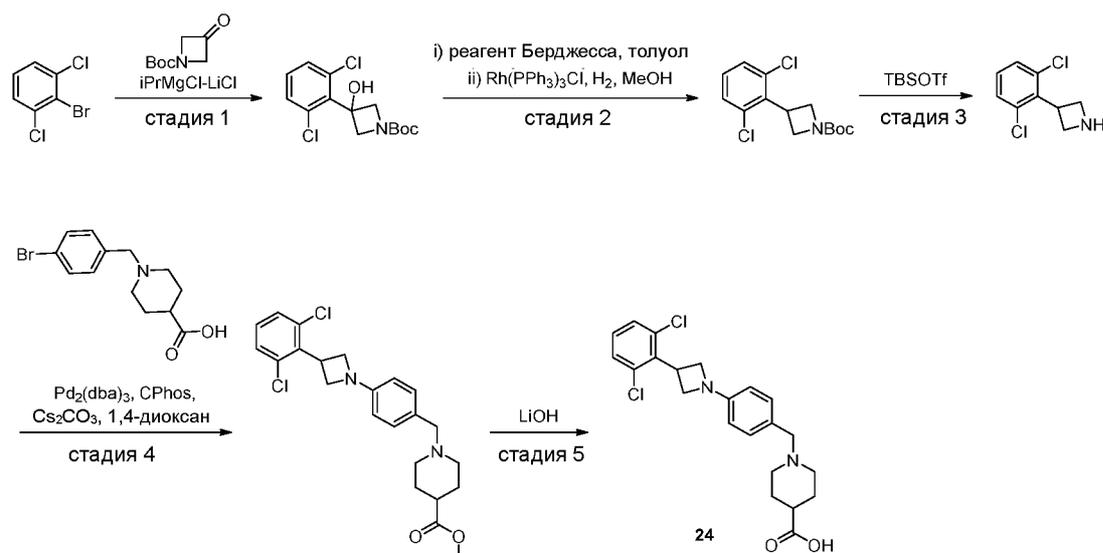
**[00400] Синтез 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (23)**



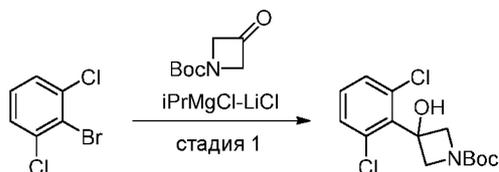
23

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **18**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 437,0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,53-7,49 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,75 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,93-4,91 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H).

**[00401] Пример S24. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (24)**



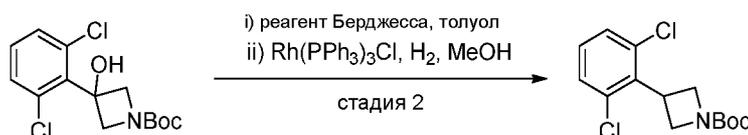
**[00402] Синтез трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата**



К раствору 2-бром-1,3-дихлор-бензола (3,0 г, 13,28 ммоль, 1,00 эквив.) в сухом THF (20 мл) добавляли  $iPrMgCl-LiCl$  (1,3 М в THF, 20,4 мл, 26,56 ммоль, 2,00 эквив.) при  $-78^\circ C$  в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 3 ч. Затем добавляли раствор *трет*-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (4,5 г, 26,56 ммоль, 2,00 эквив.) в сухом THF (5,0 мл). Реакцию медленно нагревали до комнатной температуры

и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 12 ч. Реакцию останавливали водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали простым эфиром (2\*25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле С18 (элюируя водой (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ $\text{ACN}$ , 80/20) с получением *трет*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00403] Синтез трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата**



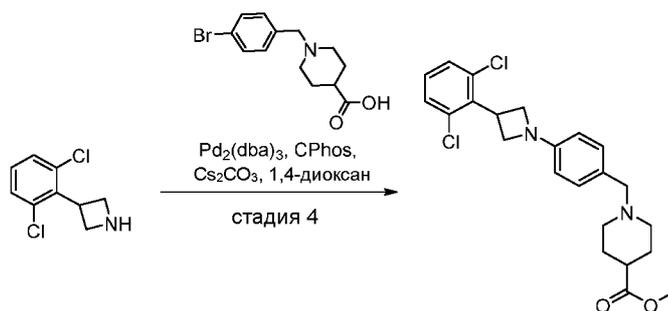
К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,290 ммоль, 1,00 эквив.) в толуоле (10 мл) добавляли реагент Берджесса (2,2 г, 9,430 ммоль, 1,50 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в метаноле (20 мл), и добавляли  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (1,1 г, 1,250 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода в течение 12 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле С18 (элюируя водой (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ $\text{ACN}$ , 30/70) с получением *трет*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил) азетидин-1-карбоксилата (560 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00404] Синтез 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина**



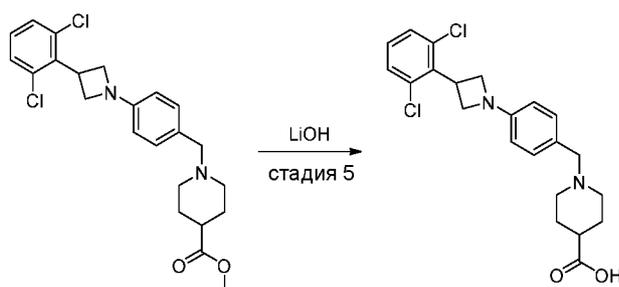
К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил) азетидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,990 ммоль, 1,00 эквив.) в  $\text{DCM}$  (5,0 мл) добавляли TBSOTf (0,3 мл, 1,99 ммоль, 2,00 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество 3-(2,6-дихлорфенил)азетидин сразу применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00405] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (150 мг, 0,740 ммоль, 1,00 эквив.) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (278 мг, 0,890 ммоль, 1,20 эквив.), CPhos (22 мг, 0,150 ммоль, 0,20 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (67 мг, 0,070 ммоль, 0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (725 мг, 2,230 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 12 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле C18 (элюируя водой (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/ACN, 10/90) с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)-пиперидин-4-карбоксилата (230 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00406] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (24)**



24

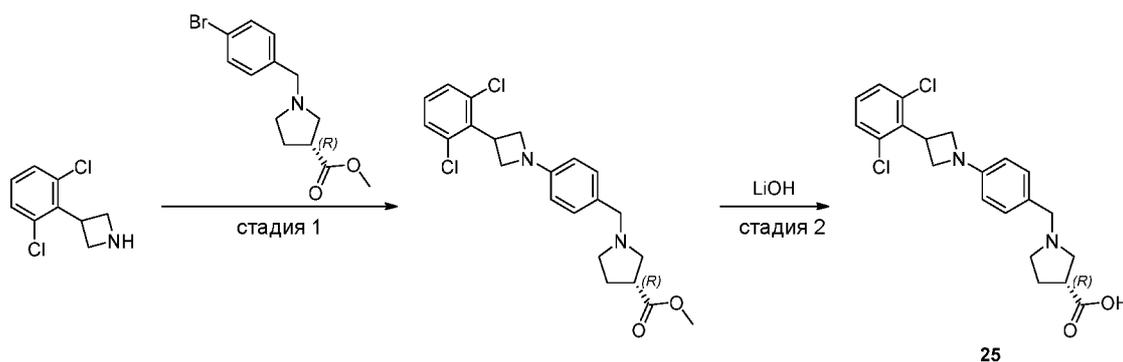
К раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)-пиперидин-4-карбоксилата (220 мг, 0,510 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (42 мг, 1,02 ммоль, 2,00 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакцию подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты по каплям, и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ

$\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 45% В за 8 мин, 254/220 нм; RT: 7,82 мин) с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (54,6 мг, 25%) в виде не совсем белого твердого вещества.

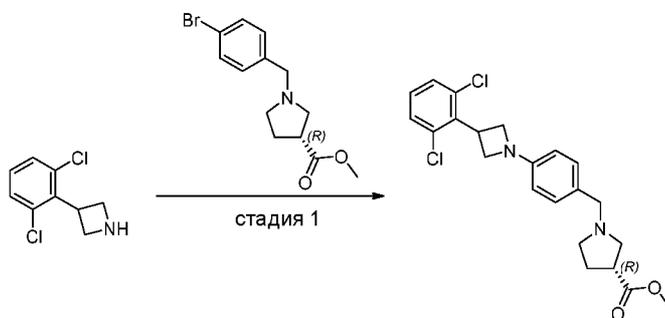
**[00407]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,29 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,47 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,42 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,98 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

**[00408]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: L-column3 C18, 3,0\*30 мм, 2,0 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 1,50 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В за 1,85 мин, от 60% В до 95% В за 0,45 мин, удерживание при 95% В в течение 0,5 мин, от 95% В до 10% В за 0,03 мин; 254 нм; RT: 1,587 мин.

**Пример S25. (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновая кислота**



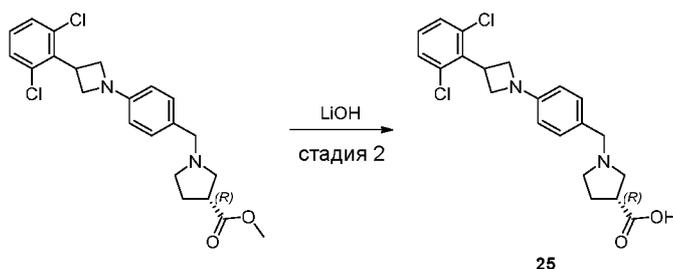
**[00409] Синтез метил (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



**[00410]** К перемешанному раствору 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (50 мг, 0,250 ммоль, 1,00 эквив.) в *t*BuOH (5 мл) добавляли метил (R)-1-(4-бромбензил)пирролидин-3-карбоксилат (148 мг, 0,490 ммоль, 2,00 эквив.), BrettPhos Pd G3 (23 мг, 0,020 ммоль, 0,10 эквив.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (171 мг, 1,24 ммоль, 5,00 эквив.). Полученную в результате смесь

перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением метил (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (31 мг, 29% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 419  $[M+H]^+$ .

**[00411] Синтез (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (25)**

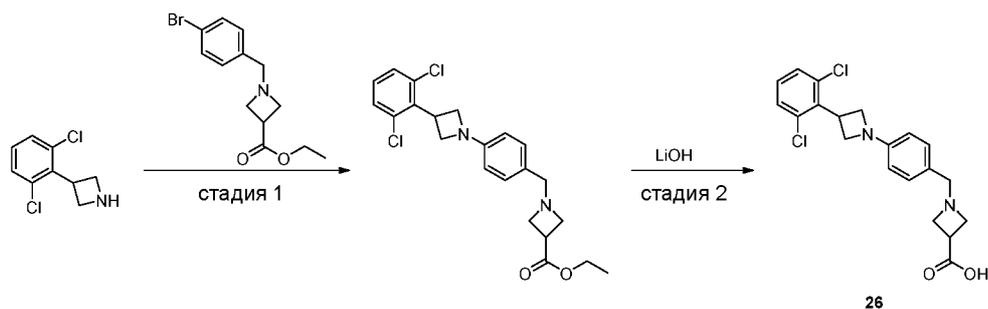


К перемешанному раствору метил (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоксилата (31 мг, 0,070 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (3 мл) и воде (0,6 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (9 мг, 0,220 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 47% В до 67% В за 7 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 6,53 мин) с получением (R)-1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7,6 мг, 25% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

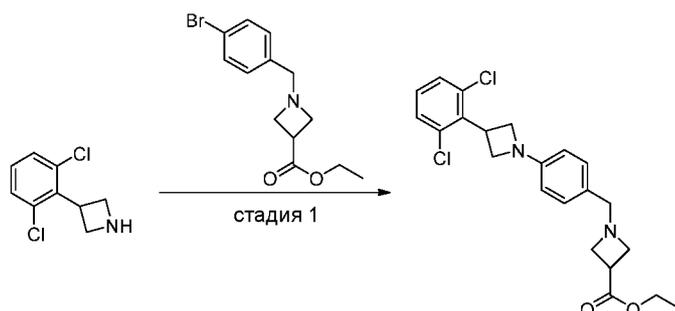
**[00412]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,46 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,30 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,47 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,42 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,99 (t,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 3,43 (d,  $J = 2,8$  Гц, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H).

**[00413]** ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 405  $[M+H]^+$ . Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,7 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA); скорость потока: 1,50 мл/мин; градиент: от 5% В до 60% В за 2,10 мин, от 60% В до 100% В за 0,30 мин, удерживание при 100% в течение 0,40 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,704 мин.

**Пример S26. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоновая кислота (26)**

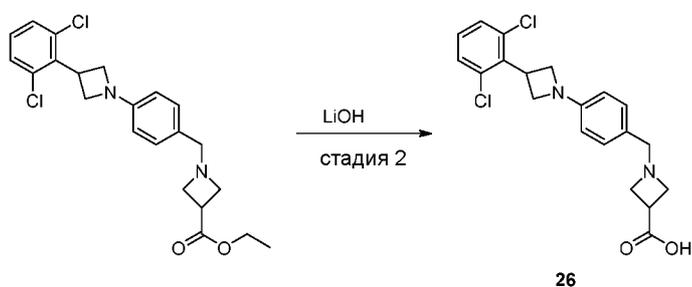


**[00414] Синтез этил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору этил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (120 мг, 0,400 ммоль, 1,00 эквив.) и 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (81 мг, 0,400 ммоль, 1,00 эквив.) в *t*BuOH (4 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (36 мг, 0,040 ммоль, 0,10 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 мг, 1,210 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением этил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (60 мг, 35% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 405 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00415] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоновой кислоты (26)**



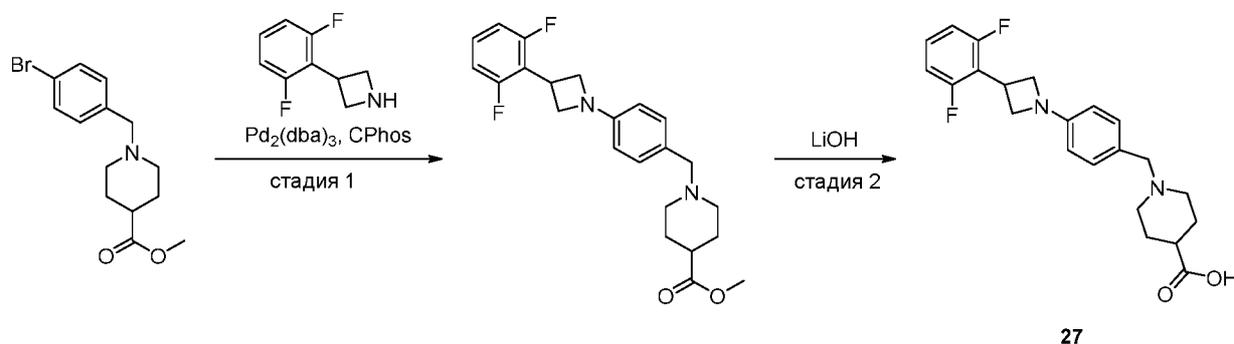
К перемешанному раствору этил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоксилата (60 мг, 0,140 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (18 мг, 0,430 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС показала

завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 45% В за 8 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 7,93 мин) с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)бензил)азетидин-3-карбоновой кислоты (20,5 мг, 36% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

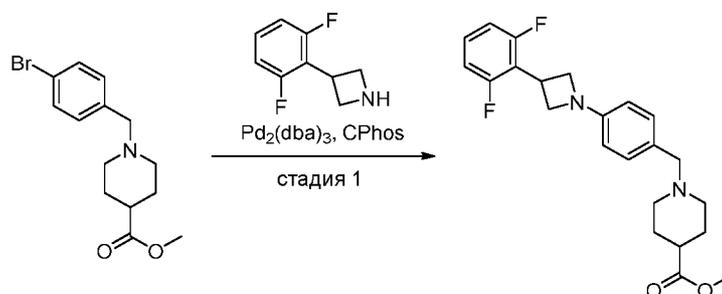
**[00416]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,23 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,50 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,23-4,14 (m, 4H), 4,07-4,04 (m, 4H), 3,44-3,35 (m, 1H).

**[00417]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,0 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA); скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 5% В до 60% В за 1,80 мин, от 60% В до 100% В за 0,15 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,15 мин; 254 нм; RT: 1,483 мин.

**Пример S27. 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (27)**



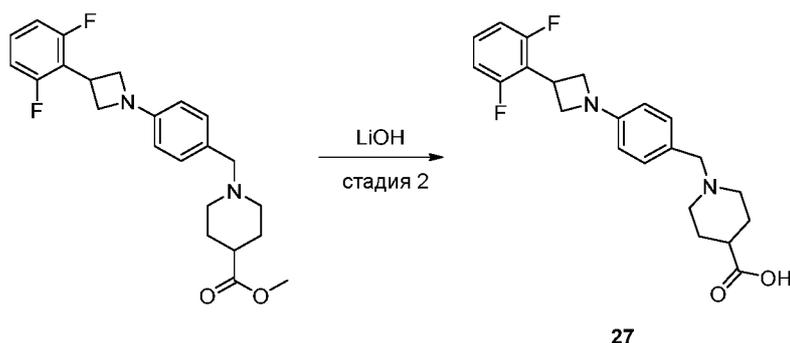
**Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 3-(2,6-дифторфенил)азетидина (80 мг, 0,470 ммоль, 1,00 эквив.) и метил метил 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоксилата (162 мг, 0,520 ммоль, 1,10 эквив.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (43 мг, 0,050 ммоль, 0,10 эквив.), CPhos

(41 мг, 0,090 ммоль, 0,20 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (153 мг, 0,470 ммоль, 3,00 эквив.). Раствор смеси перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 79% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00419] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (27)**

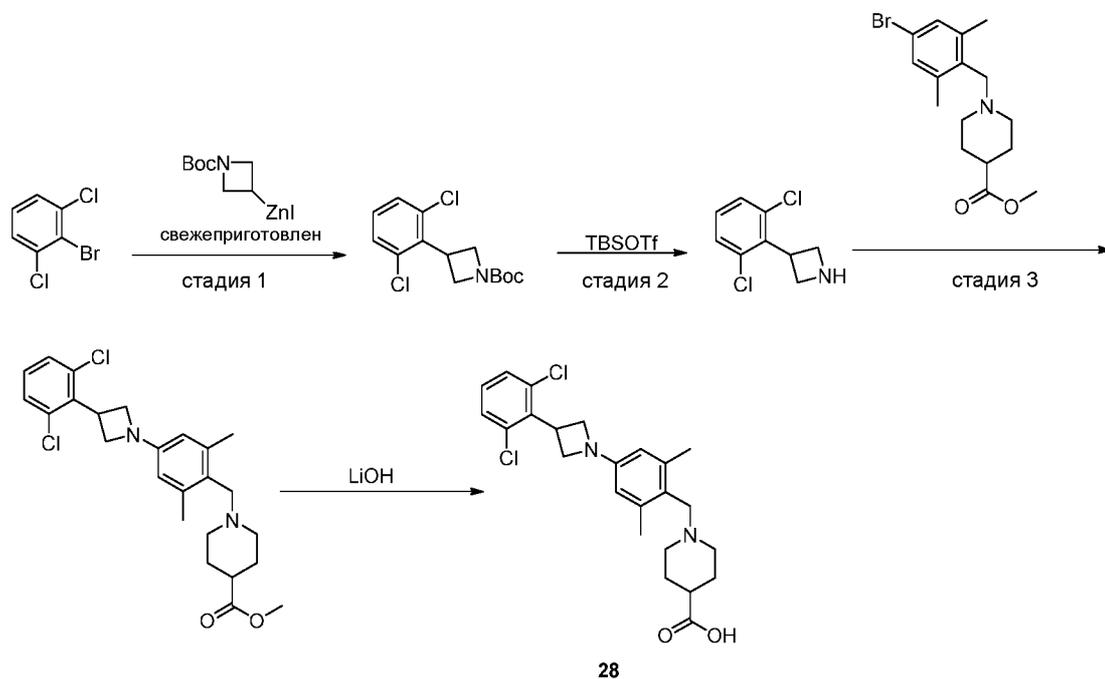


**[00420]** К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,370 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (47 мг, 1,12 ммоль, 3,00 эквив.). Раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep C18 OBD, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 57% В до 66% В за 7 мин; 254/210 нм; RT: 5,68 мин) с получением 1-(4-(3-(2,6-дифторфенил)азетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (55,9 мг, 38% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

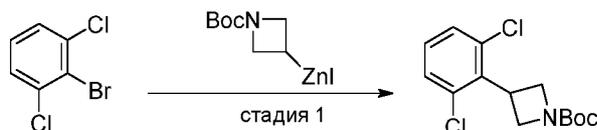
**[00421]** ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Аналитические условия: колонка: Poroshell HRH-C18, 3,0\*50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1,20 мл/мин; градиент: от 10% В до 45% В за 1,70 мин, от 45% В до 95% В за 0,30 мин, удерживание при 95% в течение 0,70 мин, от 95% В до 10% В за 0,10 мин; 254 нм; RT: 1,607 мин.

**[00422]**  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,40-7,30 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,46-6,42 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 3H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H).

**Пример S28. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (28)**



**[00423] Синтез трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата**



К перемешанному раствору 2-бром-1,3-дихлор-бензола (1,05 г, 4,65 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли (1-*tert*-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)-иод-цинк (7,29 г, 20,9 ммоль), (*o*-tol)<sub>3</sub>P (245 мг, 0,930 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (267 мг, 0,460 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3\*40 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc, 2/1) с получением *tert*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата (320 мг, 22,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 302 [M+H]<sup>+</sup>.

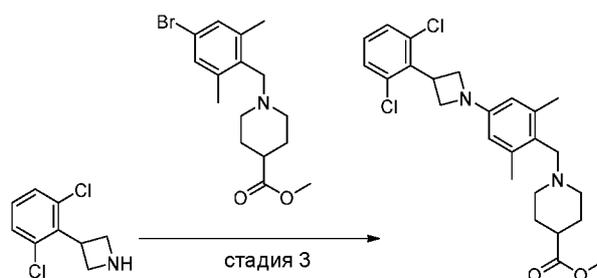
**[00424] Синтез 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина**



К перемешанному раствору *tert*-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата (320 мг, 1,06 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (3 мл) добавляли TBSOTf (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала

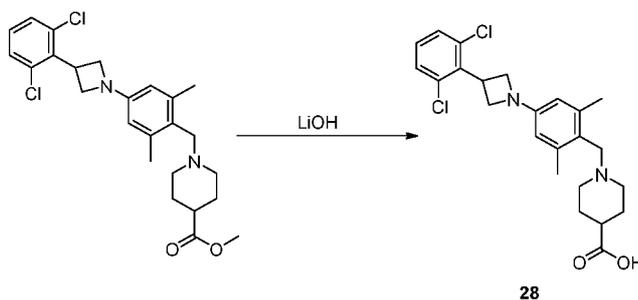
завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки C18 (элюируя водой/ACN, 5/95) с получением 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (170 мг, 78,4%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 202  $[M+H]^+$ .

**[00425] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (50 мг, 0,250 ммоль, 1,00 эквив.) в *t*BuOH (3 мл) добавляли метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилат (168 мг, 0,490 ммоль, 2,00 эквив.), BrettPhos Pd G3 (23 мг, 0,020 ммоль, 0,10 эквив.) и  $K_2CO_3$  (171 мг, 1,24 ммоль, 5,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA, 1/1) с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (33 мг, 28% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461  $[M+H]^+$ .

**[00426] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (28)**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (33 мг, 0,070 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (9 мг, 0,210 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 4-5, применяя уксусную кислоту, и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной

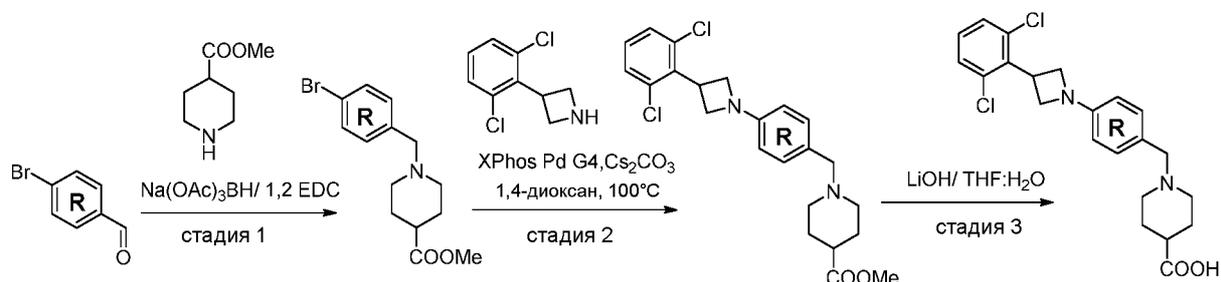
ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 30\*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 45% В за 8 мин; длина волны: 254/220 нм; RT: 7,93 мин) с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (10,9 мг, 34% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

**[00427]** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,40 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,96 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H).

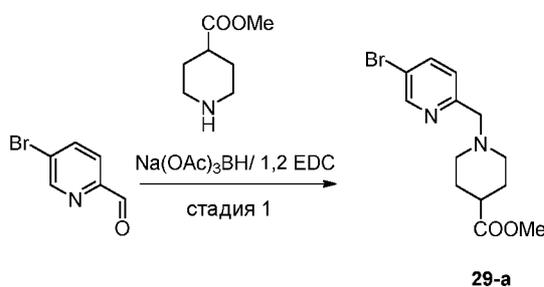
**[00428]** ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 447 [M+H]<sup>+</sup>. Аналитические условия: колонка: HALO C18, 3,0\*30 мм, 2,7 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% TFA); скорость потока: 1,50 мл/мин; градиент: от 5% В до 100% В за 2,00 мин, удерживание при 100% в течение 0,70 мин, от 100% В до 5% В за 0,05 мин; 254 нм; RT: 1,273 мин.

**Пример S29. 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (29)**

**[00429]** Общая Схема:



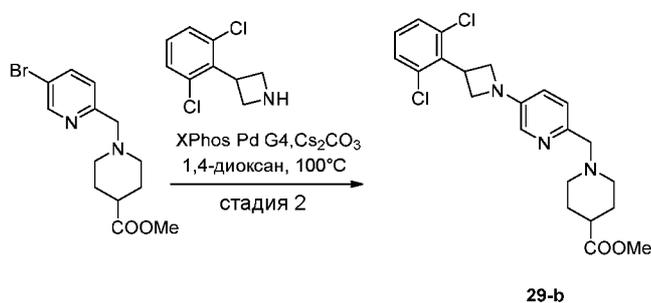
**[00430]** Синтез метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (29-а)



К раствору 5-бромпиридинальдегида (3 г, 16,13 ммоль) в безводном 1,2 DCE (10 мл) добавляли метил пиперидин-4-карбоксилат (2,309 г, 16,13 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,42 г, 16,13 ммоль), и реакционную смесь оставляли

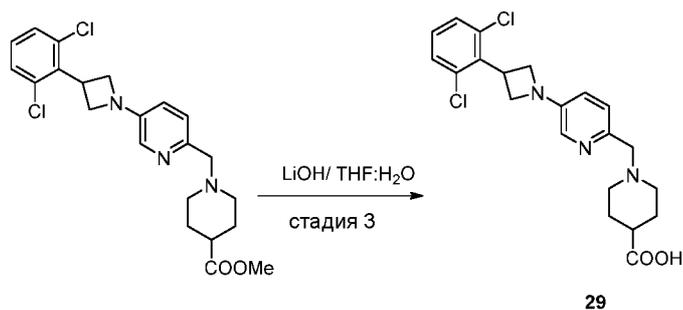
перемешиваться при комнатной температуре. Через 4 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 35,6% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 313,0, 315,0 [M, M+2H]<sup>+</sup>.

**[00431] Синтез метил 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (29-b)**



К раствору метил 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,798 ммоль) и 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (194 мг, 0,958 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (2,395 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (68,7 мг, 0,080 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали смесью DCM:MeOH (1:1). Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 41,5% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

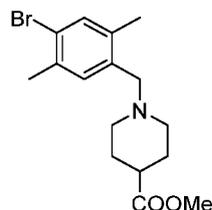
**[00432] Синтез 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (29)**



К перемешанному раствору метил 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,414 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли LiOH (29,8 мг, 1,243 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем подкисляли, применяя уксусную кислоту и поддерживая pH = 4, и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (10 mM формиат аммония), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 45% В до 50% В за 4 мин; 254/210 нм). Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 31,8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 420,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,55 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H).

**Пример S30. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (30)**

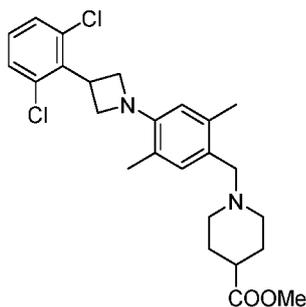
**[00433] Синтез метил 1-(4-бром-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (30-а)**



**30-а**

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29-а**. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 342,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

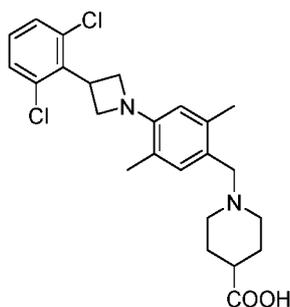
[00434] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (30-b)



30-b

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для 29-b. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00435] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (30)

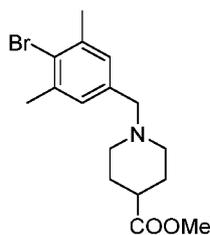


30

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для 29. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 445,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,38 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,59-4,56 (m, 3H), 4,22-4,16 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Пример S31. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (31)

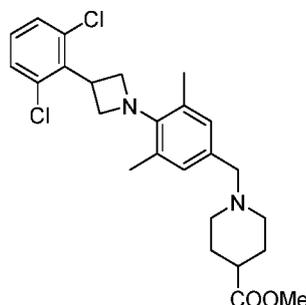
[00436] Синтез метил 1-(4-бром-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (31-a)



31-a

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29-a**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 342,0  $[M+2H]^+$ .

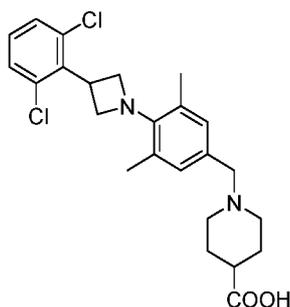
**[00437] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (31-b)**



31-b

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29-b**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 462,1  $[M+H]^+$ .

**[00438] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (31)**

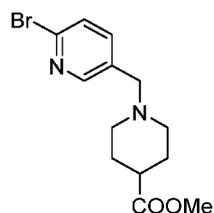


31

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 445,1  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,43 (d,  $J = 8$  Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,15-2,14 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H).

**Пример S32. 1-((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (32)**

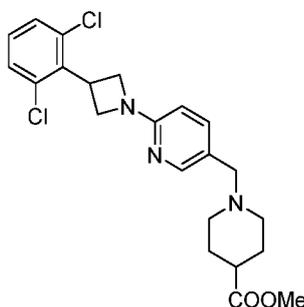
**[00439] Синтез метил 1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (32-a)**



32-a

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для 29-а. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 313,1, 315,0 [M, M+2H]<sup>+</sup>.

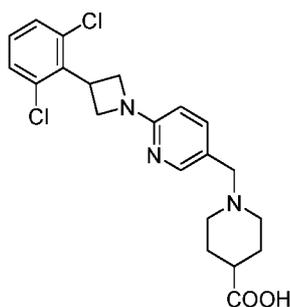
**[00440] Синтез метил 1-((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (32-b)**



32-b

К раствору 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина, TFA (120 мг, 0,380 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли метил 1-((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (119 мг, 0,380 ммоль) и карбонат цезия (371 мг, 1,139 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 100°C, и протекание реакции контролировали с помощью анализов TLC и ЖХ-МС. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 21,1% выход). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00441] Синтез 1-((6-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (32)**

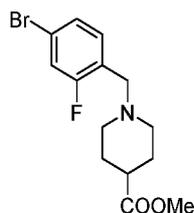


32

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 418,0  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,57-4,49 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,05-2,04 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H).

**Пример S33. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (33)**

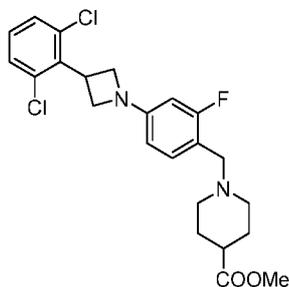
**[00442] Синтез метил 1-(4-бром-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (33-а)**



33-а

Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29-а**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 331,2  $[M+2H]^+$ .

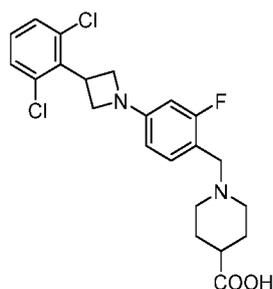
**[00443] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (33-б)**



33-б

**[00444]** Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29-б**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 452,0  $[M+H]^+$ .

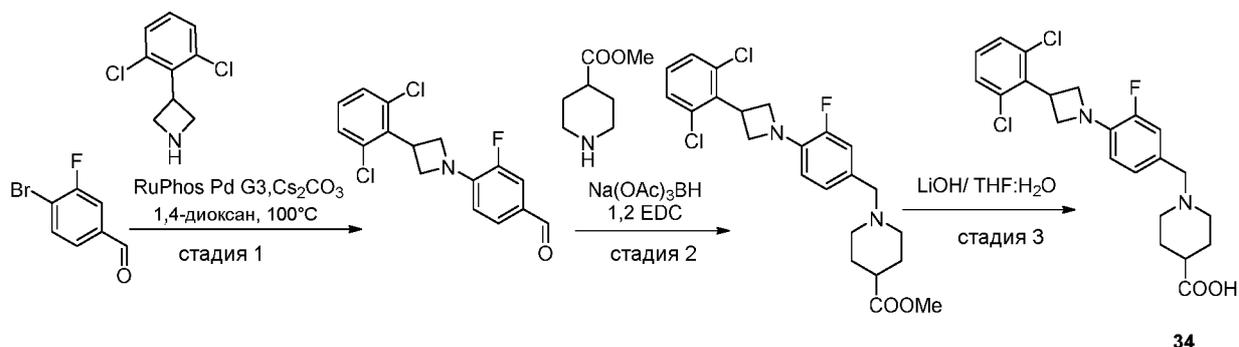
**[00445] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (33)**



33

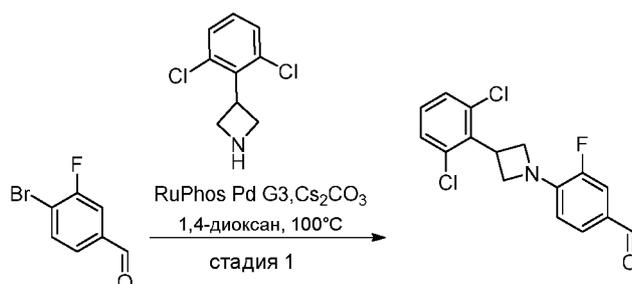
[00446] Указанное в заголовке соединение синтезировали, следуя общему способу синтеза для **29**. ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 436,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,41 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,43-6,34 (m, 2H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

**Пример S34. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (34)**



34

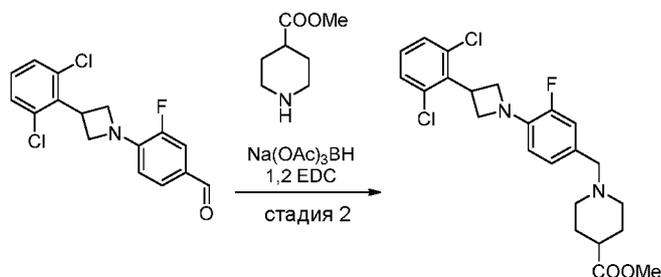
[00447] **Синтез 4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензальдегида**



В виале для микроволновой обработки к раствору 4-бром-3-фторбензальдегида (100 мг, 0,493 ммоль) и 3-(2,6-дихлорфенил)азетидина (119 мг, 0,591 ммоль) в безводном 1,4-диоксане добавляли карбонат цезия (1,478 ммоль) с последующим добавлением Ruphos Pd G3 (41,2 мг, 0,049 ммоль) в атмосфере азота. Виалу герметично закрывали и обрабатывали микроволнами при 110°C в микроволновом реакторе. Через 4 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле

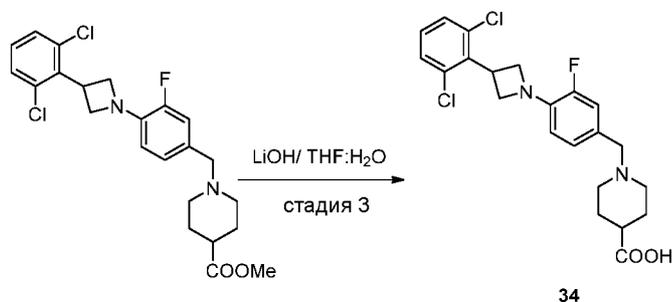
(230-400 меш), элюируя 0-10% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензальдегида (80 мг, 19,04% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 324,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00448] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензальдегида (80 мг, 0,247 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (35,3 мг, 0,247 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,014 мл, 0,247 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 1 ч к реакционной смеси добавляли МР-цианоборогидрид на смоле (78 мг, 0,370 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой же температуре. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали водой (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 37,5% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 452,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00449] Синтез 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (34)**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,177 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (12,73 мг, 0,532 ммоль), и полученную в

результате смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 16 ч анализ ЖХ-МС показал полное преобразование исходного материала. Реакцию подкисляли, применяя уксусную кислоту и поддерживая pH = 4-5, и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика: колонка: XSelect C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил). Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)азетидин-1-ил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (22,8 мг, 26,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 435,2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,39 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,68 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,63-4,59 (m, 4H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

**[00450]** Условия ЖХ-МС: колонка: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм, подвижная фаза: А: 5 mM формиат аммония, pH 3,3:ACN (98:02), подвижная фаза: В: 5 mM формиат аммония, pH 3,3:ACN (98:02), скорость потока: 1,0 мл/мин.

**[00451]** Методики ЖХ-МС для следующих Примеров.

**[00452]** Методика 1: колонка: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: 5 mM формиат аммония, pH 3,3:ACN (98:02); подвижная фаза В: ACN:буфер (98:02); скорость потока: 1,0 мл/мин.

**[00453]** Методика 2: колонка: XBridge C8 (50 x 4,6) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин.

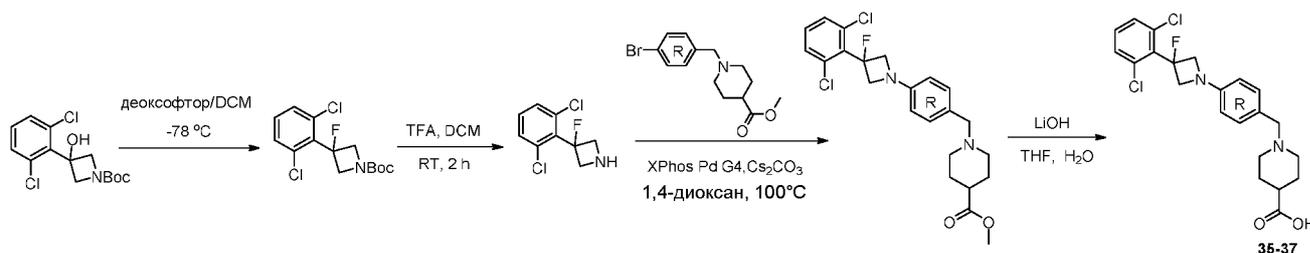
**[00454]** Методика 3: колонка: Aquity СВЭЖХ ВЕН C18 (50 x 3,0) мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 0,1% FA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в CAN; скорость потока: 1,0 мл/мин.

**[00455]** Методика 4: колонка: Aquity ВЕН C18 (50 x 3,0) мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 mM формиат аммония, pH 3,3:ACN (98:02); подвижная фаза В: ACN:буфер (98:02); скорость потока: 0,7 мл/мин.

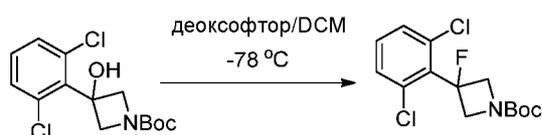
**[00456]** Методика 5: колонка: XSelect CSH C18 (50 x 4,6) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O, подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 1,5 мл/мин.

**[00457]** Методика 6: колонка: XBridge C8 (50 x 4,6) мм, 3,5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O, подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 1,5 мл/мин.

**[00458]** Общий путь синтеза для Соединений 35-37



**[00459] Синтез трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата**



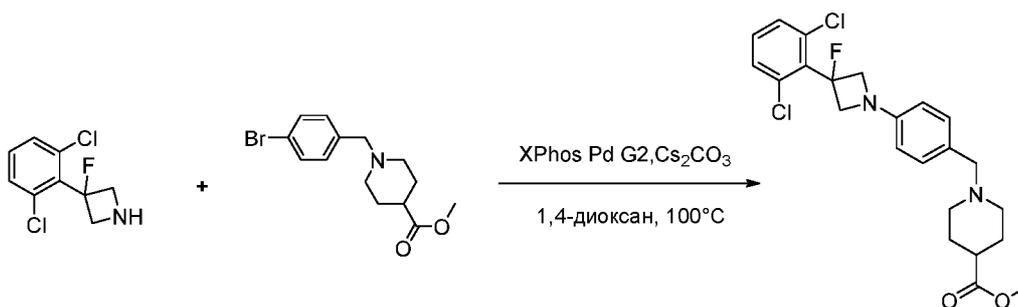
К раствору трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,66 ммоль) в безводном DCM (20 мл) при  $-75^{\circ}\text{C}$  добавляли деоксофтор (4,99 мл, 8,49 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом, промывали водой (3 x 50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230–400 меш), элюируя 0–50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,44 ммоль, 60,7% выход). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 220,0  $[\text{M}-100]^+$ .

**[00460] Синтез 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидина**



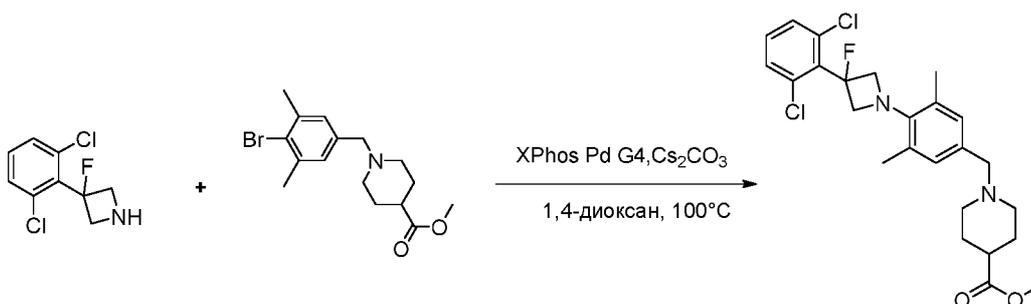
К перемешанному раствору трет-бутил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (1 г, 3,12 ммоль) в безводном DCM (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли TFA (2,390 мл, 31,2 ммоль). Смесь оставляли нагреваться, перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидина в виде соли TFA (690 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 220,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00461] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-бромбензил)пиперидин-4-карбоксилата (148 мг, 0,475 ммоль) и 3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидина (150 мг, 0,475 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (387 мг, 1,186 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G2 (37,3 мг, 0,47 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (90 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 309,0 [M-142]<sup>+</sup>.

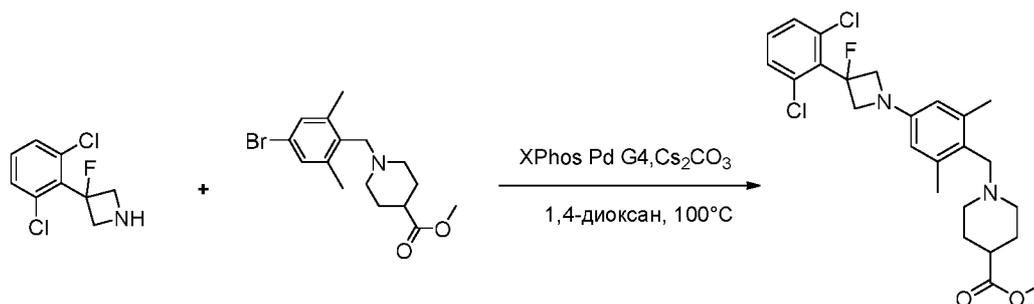
**[00462] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-бром-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,735 ммоль) и 1-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,2,2-трифтопентан-1-она (232 мг, 0,735 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) добавляли карбонат цезия (718 мг, 2,204 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (63,2 мг, 0,073 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате

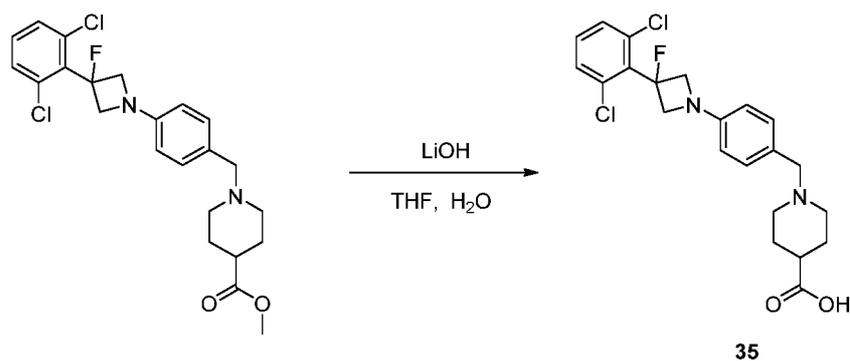
остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 42,6% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 336,0 [M-142]<sup>+</sup>.

**[00463] Синтез метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



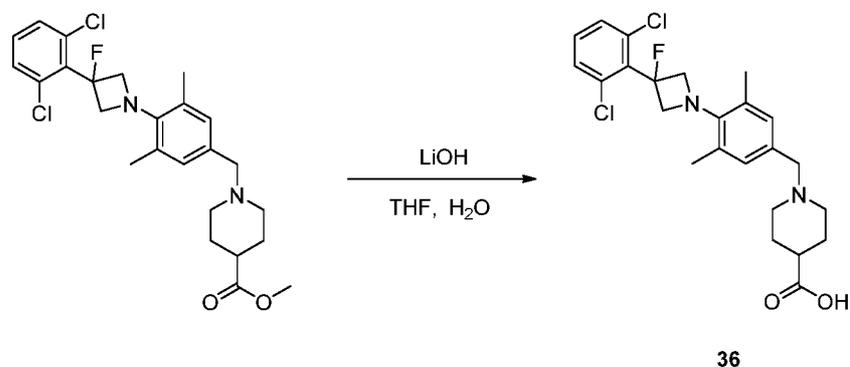
К раствору метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,588 ммоль) и 1-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,2,2-трифтопентан-1-она (186 мг, 0,588 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) добавляли карбонат цезия (575 мг, 1,763 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (25,3 мг, 0,029 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 60,3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 336,0 [M-142]<sup>+</sup>.

**[00464] Пример S35. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (35)**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,177 ммоль) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли LiOH (22,31 мг, 0,532 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем подкисляли уксусной кислотой и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (11 мг, 12,67% выход, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (d, *J* = 7,50 Гц, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,40 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,34 Гц, 2H), 6,69 (d, *J* = 6,72 Гц, 2H), 4,82-4,69 (m, 2H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,06 Гц, 2H), 1,87 (s, 2H). 2H сливаются с пиком сигнала растворителя MeOD. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 435,3 [M].

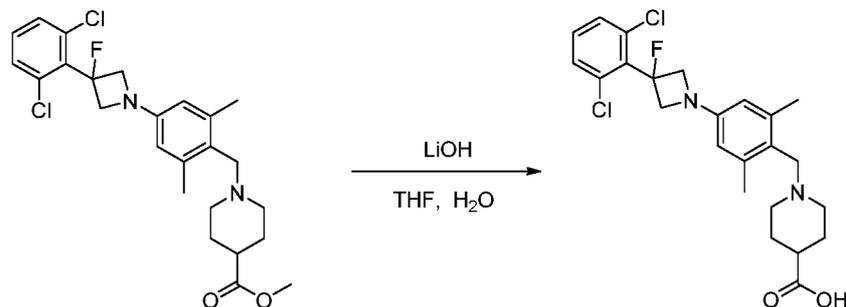
**[00465] Пример S36. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (36)**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-3,5-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,313 ммоль) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл)

добавляли LiOH (39,4 мг, 0,939 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (50:50), колонка: XSelect C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (11 мг, 12,67% выход, 99,5% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,49-7,47 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), , 6,99 (s, 2H), 5,03-4,94 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,40 (s, 7H), 2,05 (s, 2H), 1,84 (s, 1H). 2H сливаются с пиком сигнала растворителя MeOD. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 465,2 [M] $^-$ .

**[00466] Пример S37. 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (37)**

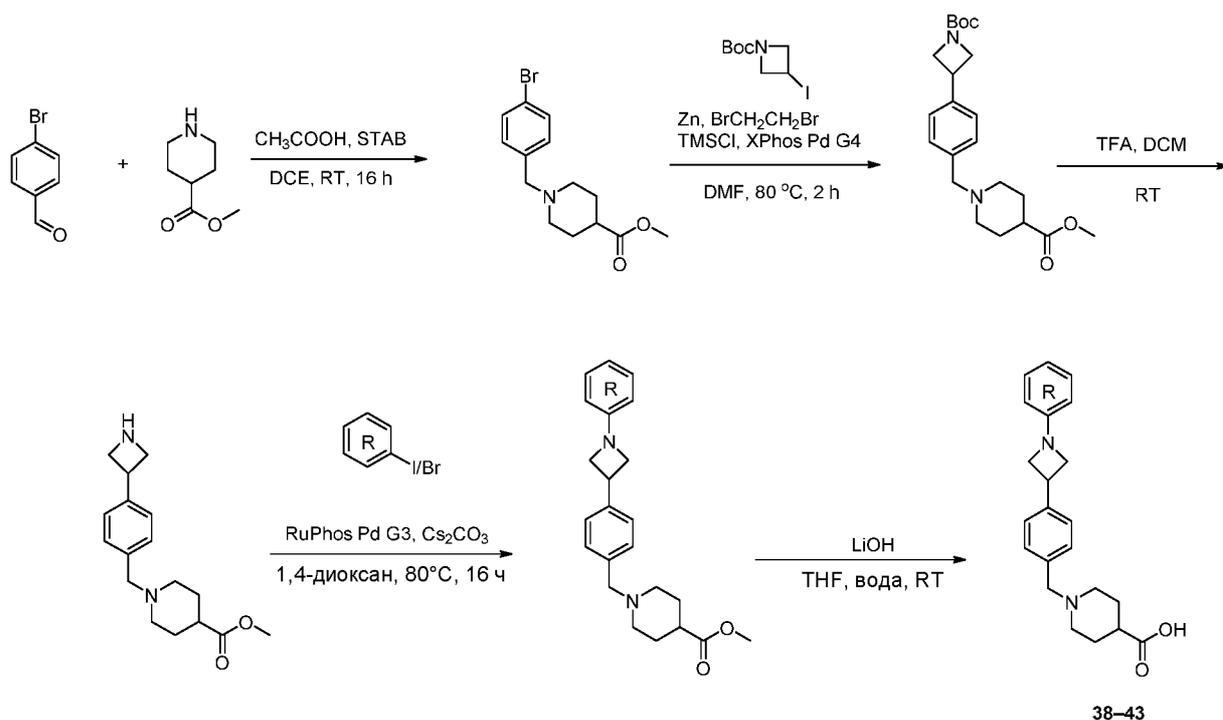


37

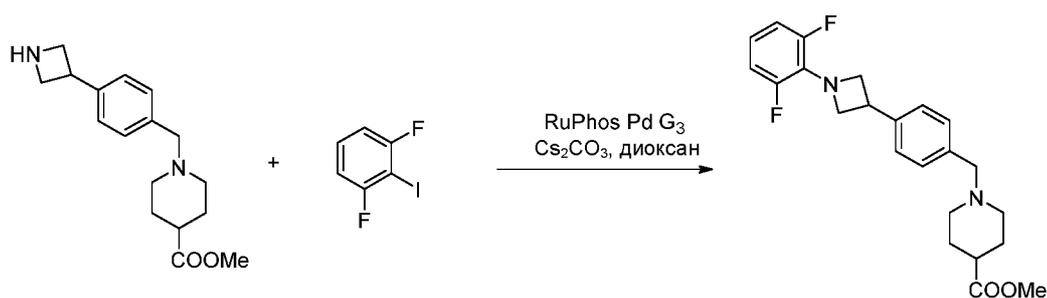
К перемешанному раствору метил 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,313 ммоль) в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли LiOH (39,4 мг, 0,939 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем подкисляли, применяя уксусную кислоту, и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (50:50), колонка: XSelect C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(3-(2,6-дихлорфенил)-3-фторазетидин-1-ил)-2,6-

диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (32 мг, 0,062 ммоль, 19,77% выход, 98,4% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,48 (d,  $J = 7,50$  Гц, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,44 (d,  $J = 4,47$  Гц, 1H), 4,38 (d,  $J = 4,40$  Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,42 (s, 7H), 2,05 (d,  $J = 2,08$  Гц, 2H), 1,89 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 465,0 [M] $^-$ .

**[00467] Общий путь синтеза для Соединений 38-43**



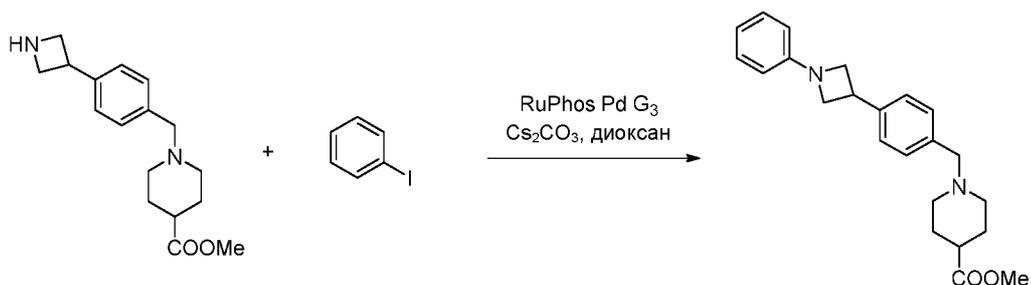
**[00468] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 1,040 ммоль) и 1,3-дифтор-2-иодбензола (225 мг, 0,936 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (847 мг, 2,60 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (87 мг, 0,104 ммоль) и нагревали до 95°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и

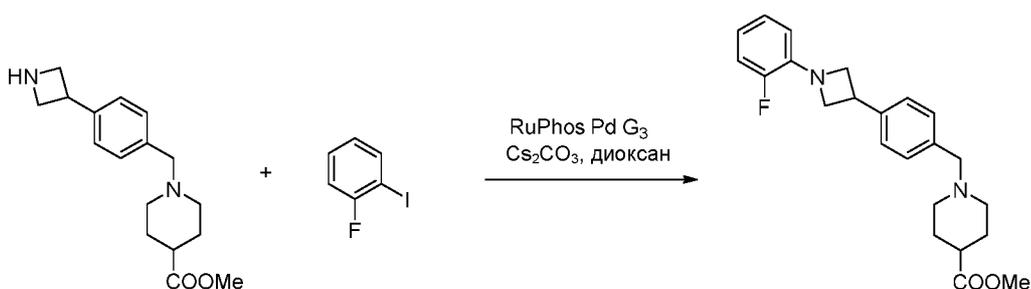
полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 20-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 23% выход) в виде желтого полутвердого вещества; ЖХ-МС, Методика 5, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 400,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00469] Синтез метил 1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



В атмосфере азота к раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,746 ммоль) и иодбензола (152 мг, 0,746 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (607 мг, 1,864 ммоль) с последующим добавлением иодбензола (152 мг, 0,746 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 95°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом. Фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 37,2%) в виде светло-коричневой смолы. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 365,2 [M+H]<sup>+</sup>.

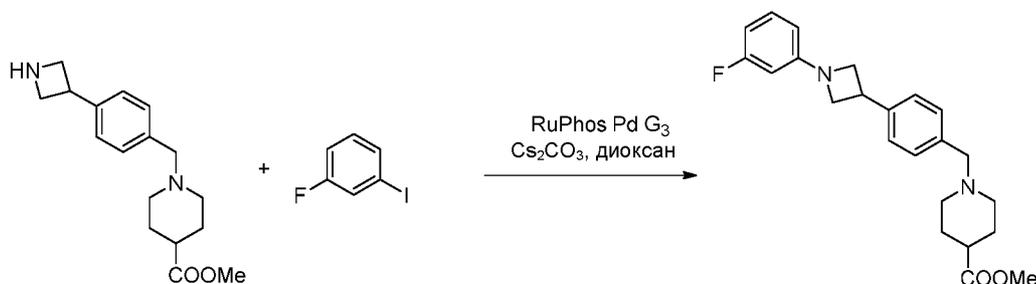
**[00470] Синтез метил 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,694 ммоль) и 1-фтор-2-иодбензола (139 мг, 0,624 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл)

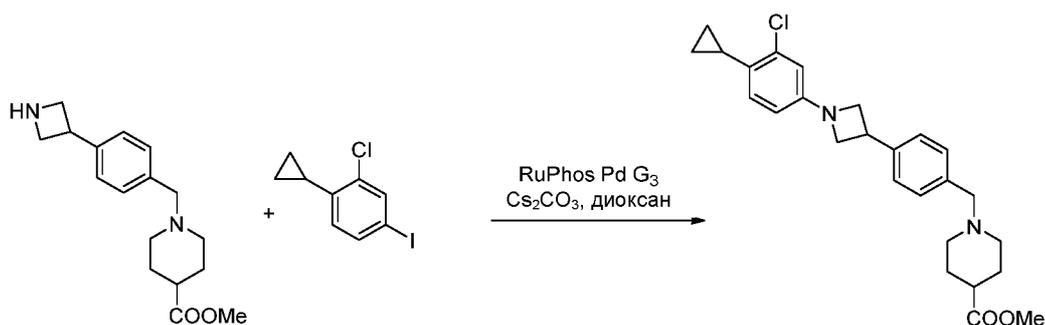
добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (565 мг, 1,734 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,1 мг, 0,069 ммоль) и нагревали до 95°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 18% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 382,8,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00471] Синтез метил 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



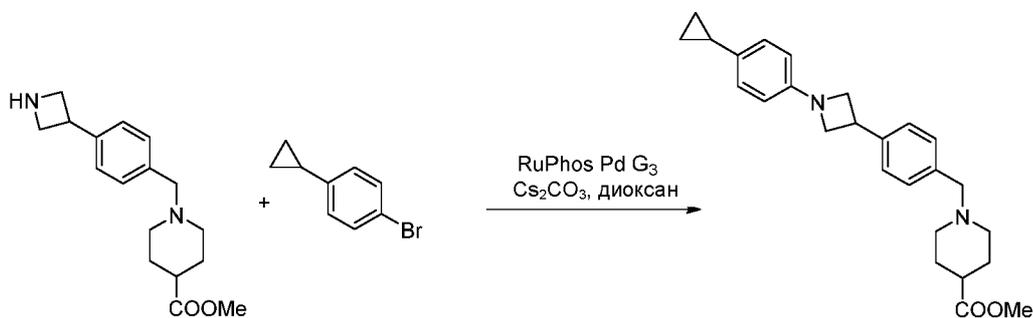
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 1,040 ммоль) и 1-фтор-3-иодбензола (208 мг, 0,936 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (847 мг, 2,60 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (87 мг, 0,104 ммоль) и нагревали до 95°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 20-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (142 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00472] Синтез метил 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (207 мг, 0,718 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-1-циклопропил-4-иодбензол (200 мг, 0,718 ммоль) и карбонат цезия (468 мг, 1,436 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом и снова заполняли азотом. Через 10 мин добавляли Ruphos Pd G3 (60,1 мг, 0,072 ммоль), и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и промывали ледяной водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 30-70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (90 мг, 28% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 439,3 [M+H]<sup>+</sup>.

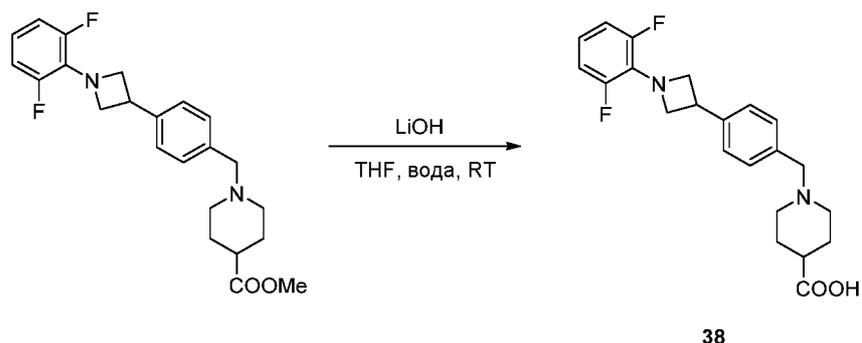
**[00473] Синтез метил 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (150 мг, 0,373 ммоль) и 1-бром-4-циклопропилбензола (66,1 мг, 0,335 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (304 мг, 0,932 ммоль) с последующим добавлением Ruphos Pd G3 (31,2 мг, 0,037 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под вакуумом и снова заполняли азотом, затем нагревали до 90°C в атмосфере азота. Через 16

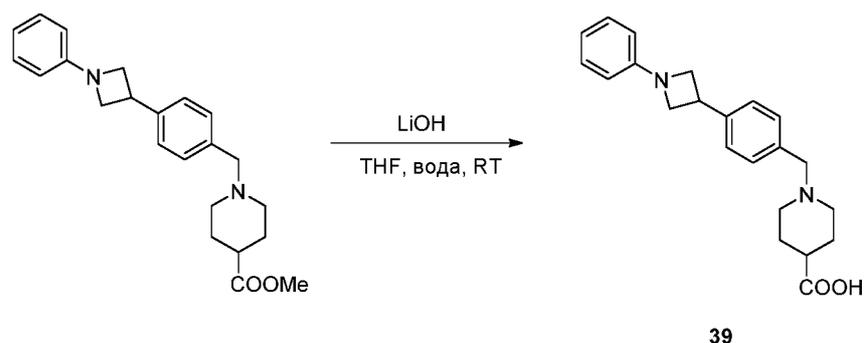
ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом. Фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (53 мг, 34,1%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 405,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00474] Пример S38. 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (38)**



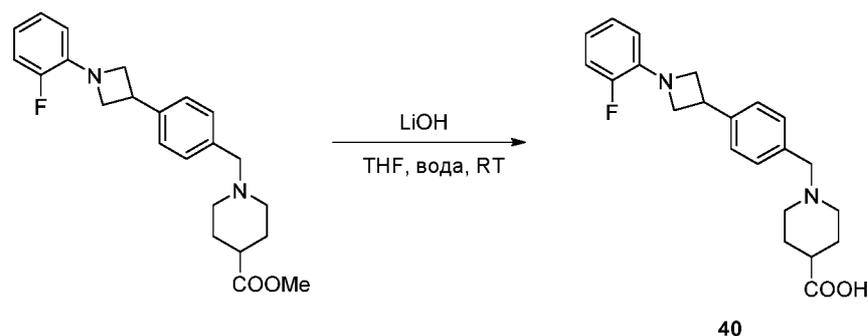
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (40 мг, 0,100 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (12,57 мг, 0,300 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (15 мг, 38,2% выход, 98,3% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,63-4,57 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 386,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00475] Пример S39. 1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (39)**



К раствору метил 1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 0,278 ммоль) в THF (5 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (26,6 мг, 1,111 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и водный слой затем подкисляли уксусной кислотой до pH=4. Осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением 1-(4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 40,2%) в виде бежевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,33 (d,  $J = 8$  Гц, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,49 (d,  $J = 7,6$  Гц), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 351,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

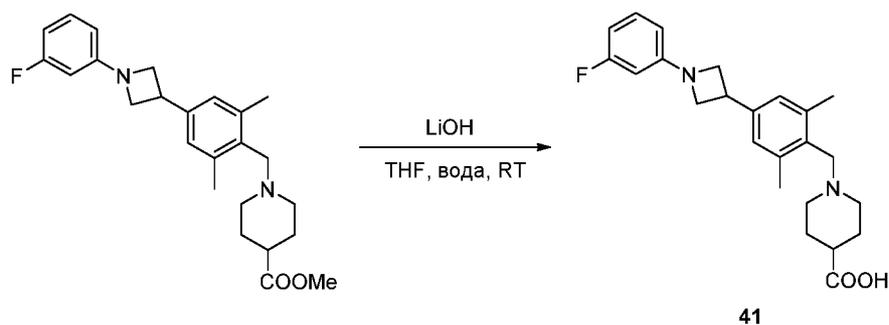
**[00476] Пример S40. 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (40)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (45 мг, 0,118 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (14,81 мг, 0,353 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под

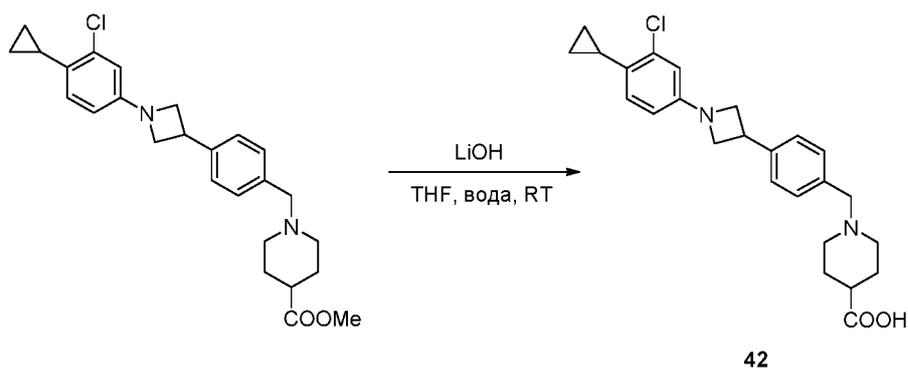
пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм, подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (14 мг, 0,034 ммоль, 28,5% выход, 99,1% чистота), в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,35-7,33 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,49-3,48 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,92 (t,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 367,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00477] Пример S41. 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (41)**



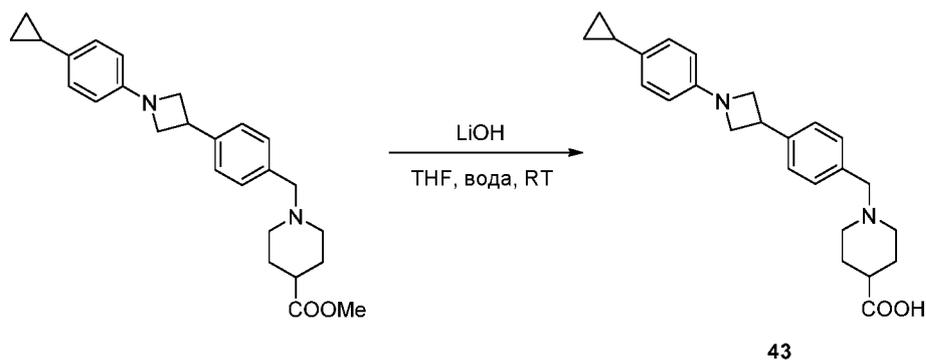
К раствору метил 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 0,366 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (46,1 мг, 1,098 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Образовавшееся в результате твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром с получением 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (38 мг, 0,102 ммоль, 27,9% выход, 99,18% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,33-7,31 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 369,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00478] Пример S42. 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (42)**



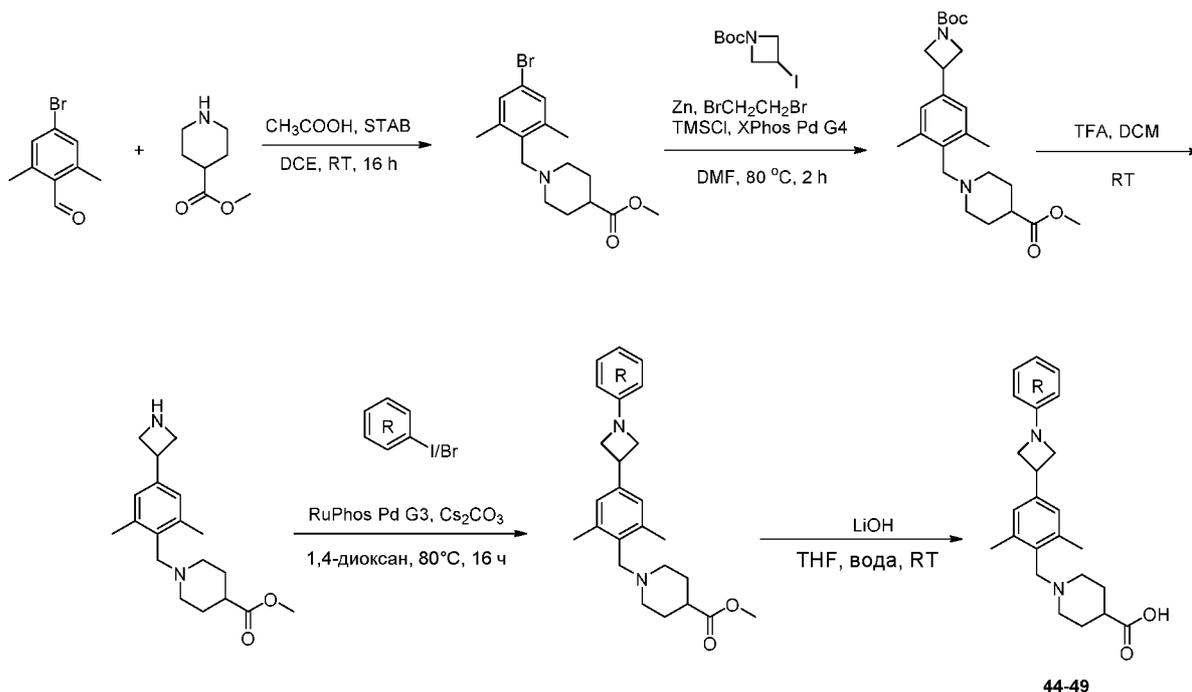
К раствору метил 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (90 мг, 0,205 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (14,73 мг, 0,615 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропил-фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (17,8 мг, 0,037 ммоль, 18,00% выход, 97,7% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  12,05 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 4H), 6,88 (d,  $J = 8,40$  Гц, 1H), 6,53 (d,  $J = 2,40$  Гц, 1H), 6,37-6,39 (m, 1H), 4,20-4,24 (m, 2H), 3,78-3,94 (m, 1H), 2,68-3,76 (m, 2H), 2,53-2,68 (m, 2H), 2,50-2,51 (m, 2H), 1,99-2,00 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 3H), 1,77 (d,  $J = 10,40$  Гц, 2H), 1,53 (d,  $J = 9,60$  Гц, 2H), 0,87-0,91 (m, 2H), 0,55-0,58 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 425,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00479] Пример S43. 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (43)**

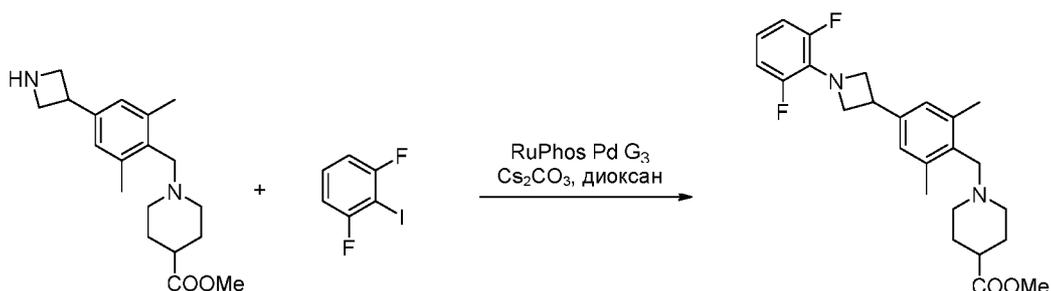


К раствору метил 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 0,124 ммоль) в THF (5 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (8,88 мг, 0,371 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл). Водный слой затем подкисляли уксусной кислотой до pH 4, и осадок собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (24 мг, 47,9%) в виде бежевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,45 (d,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,50-6,48 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,59-0,56 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 391,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00480] Общий путь синтеза для Соединений 44-49**

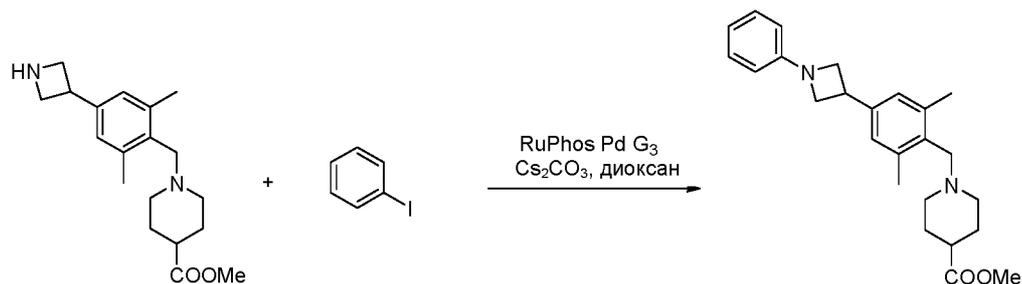


**[00481] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



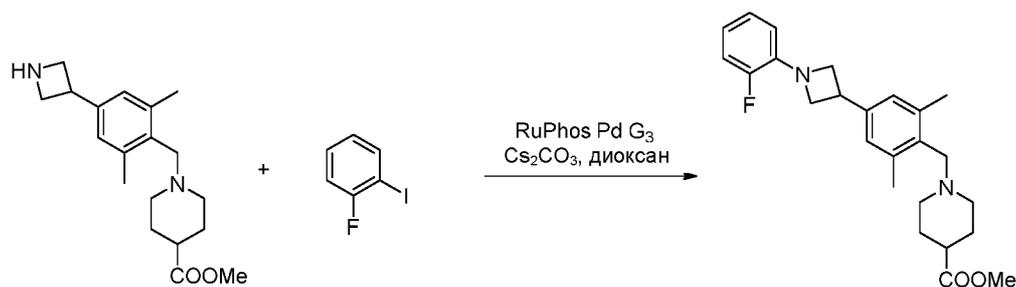
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и 1,3-дифтор-2-иодбензола (201 мг, 0,836 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1135 мг, 3,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,3 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (190 мг, 41,7% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 429,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00482] Синтез метил 1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



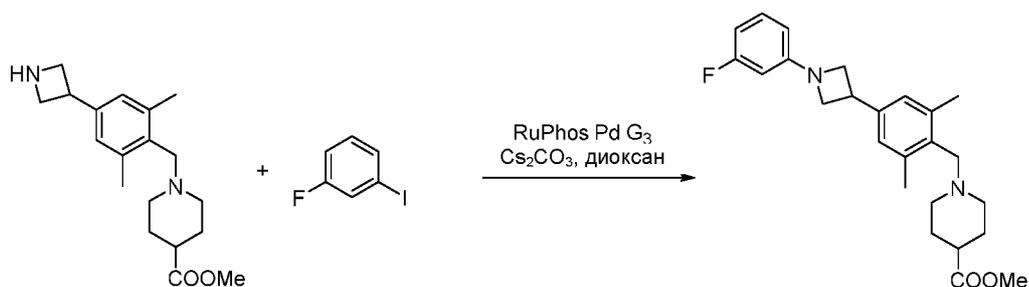
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и иодбензола (171 мг, 0,836 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1135 мг, 3,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos-Pd-G3 (58,3 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-35% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 59,0% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00483] Синтез метил 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,948 ммоль) и 1-этил-2-иод-3-метилбензола (467 мг, 1,896 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,84 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (79 мг, 0,095 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 41,0% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 435,2 [M+H]<sup>+</sup>.

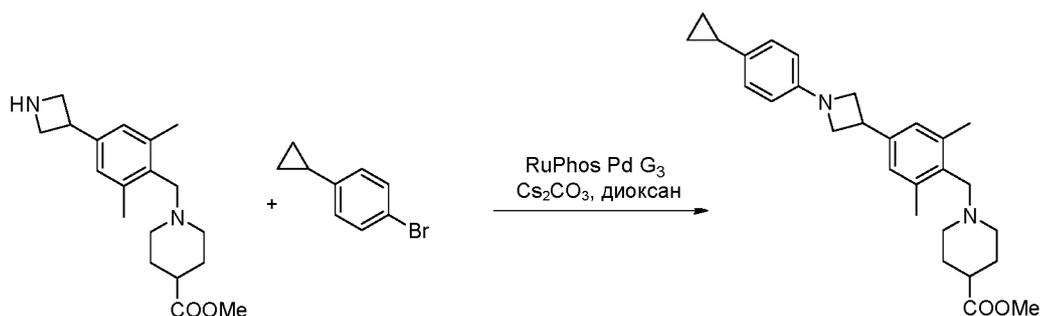
**[00484] Синтез метил 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,580 ммоль) и 1,3-диэтил-2-иодбензола (493 мг, 1,896 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (4,74 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (132 мг, 0,158 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью

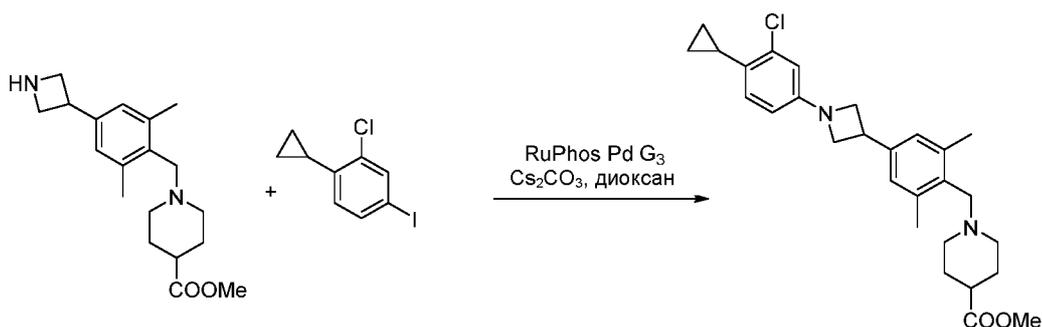
колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00485] Синтез метил 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



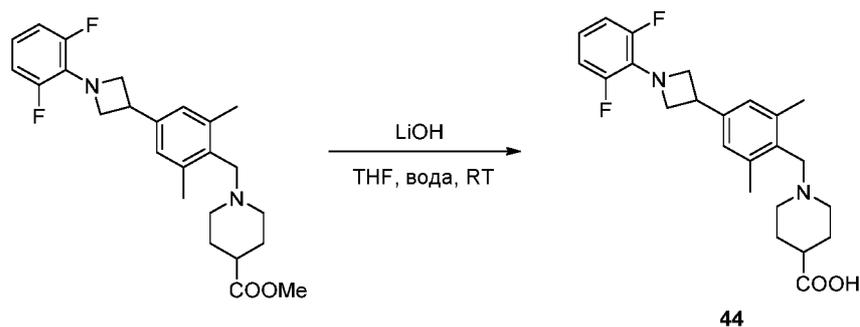
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,162 ммоль) и 1-циклопропил-2-иодбензола (354 мг, 1,452 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (8 мл) добавляли карбонат цезия (1135 мг, 3,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G<sub>3</sub> (97 мг, 0,116 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 5-30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 31,6% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00486] Синтез метил 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и 1-циклопропил-2-иод-3-метилбензола (198 мг, 0,767 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (681 мг, 2,091 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,4 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 16% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

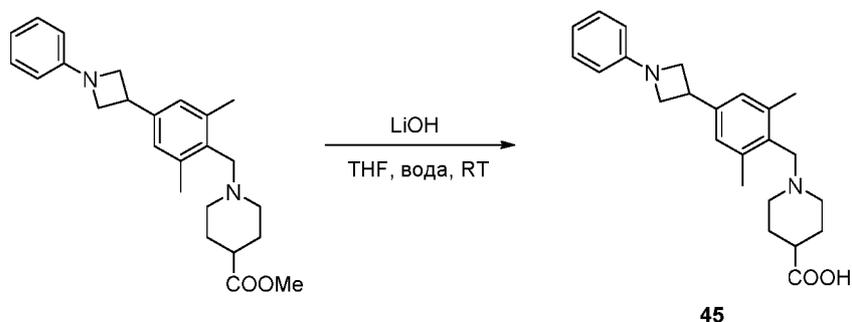
**[00487] Пример S44. 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (44)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дифторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (190 мг, 0,291 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (34,8 мг, 1,454 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка-1: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (55 мг, 0,130 ммоль, 26,4% выход, 97,3% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР

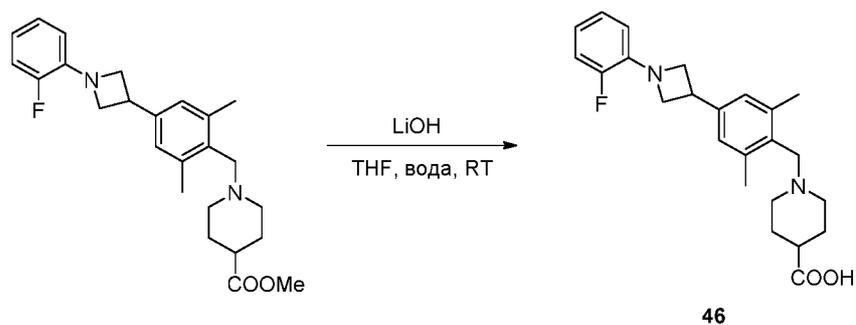
(MeOD, 400 МГц):  $\delta$  6,86 (s, 2H), 6,89-6,78 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00488] Пример S45. 1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (45)**



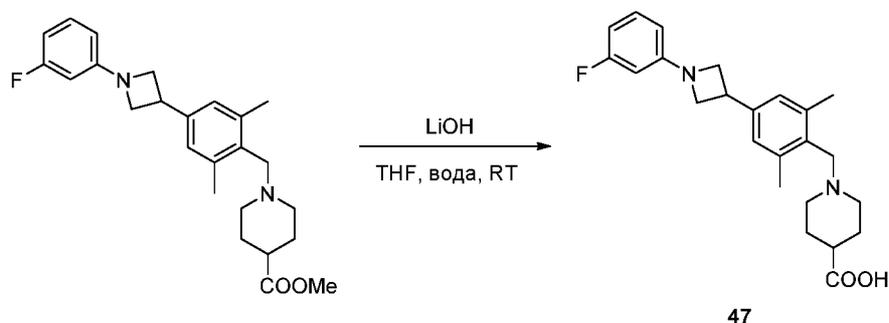
К раствору метил 1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 0,411 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (49,3 мг, 2,057 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка-1: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2,6-диметил-4-(1-фенилазетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (82 мг, 0,193 ммоль, 46,9% выход, 99,9% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц):  $\delta$  7,24-7,17 (m, 4H), 6,77 (t, J = 8 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 8,8 Гц, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,92-3,81 (m, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00489] Пример S46. 1-(4-(1-(2-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (46)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,368 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (26,4 мг, 1,104 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка-1: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (90,2 мг, 0,180 ммоль, 49,0% выход, 93,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,26 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 1H), 4,45-4,75 (m, 2H), 4,04-4,20 (m, 4H), 3,76-3,80 (m, 1H), 2,71-2,99 (m, 4H), 2,48 (m, 8H), 2,38 (m, 4H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

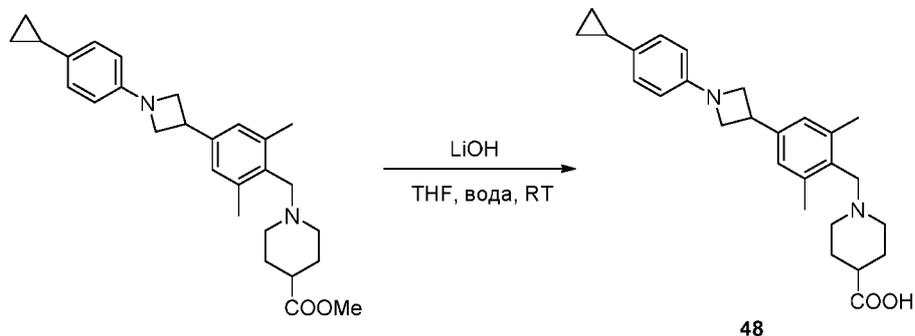
**[00490] Пример S47. 1-(4-(1-(3-фторфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (47)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,669 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (48,0 мг, 2,006 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре

окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Xbridge C8 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (106,6 мг, 0,213 ммоль, 31,9% выход, 96,2% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,30 (bs, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,01-4,04 (m, 2H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 2H), 2,98 (bs, 2H), 2,76-2,82 (m, 4H), 2,40-2,49 (m, 8H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,87-2,03 (m, 2H), 1,23-1,27 (m, 6H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 435,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

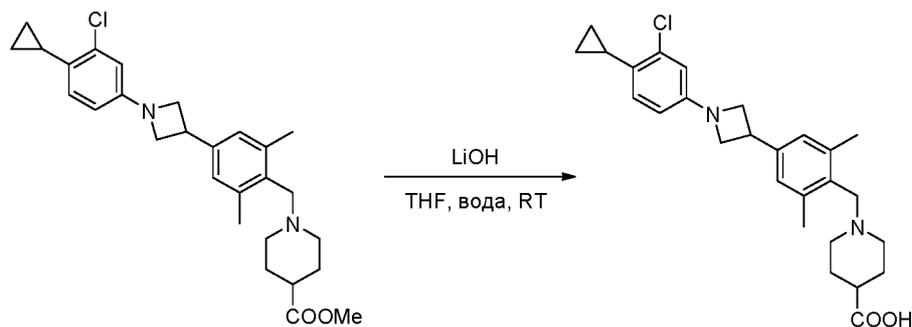
**[00491] Пример S48. 1-(4-(1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (48)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,370 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (46,6 мг, 1,110 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты,

соль муравьиной кислоты (62 мг, 0,133 ммоль, 35,8% выход, 99,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,21 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,60$  Гц, 1H), 6,77 (dt,  $J = 1,20, 10,27$  Гц, 1H), 6,59 (dd,  $J = 0,80, 8,00$  Гц, 1H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 419,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

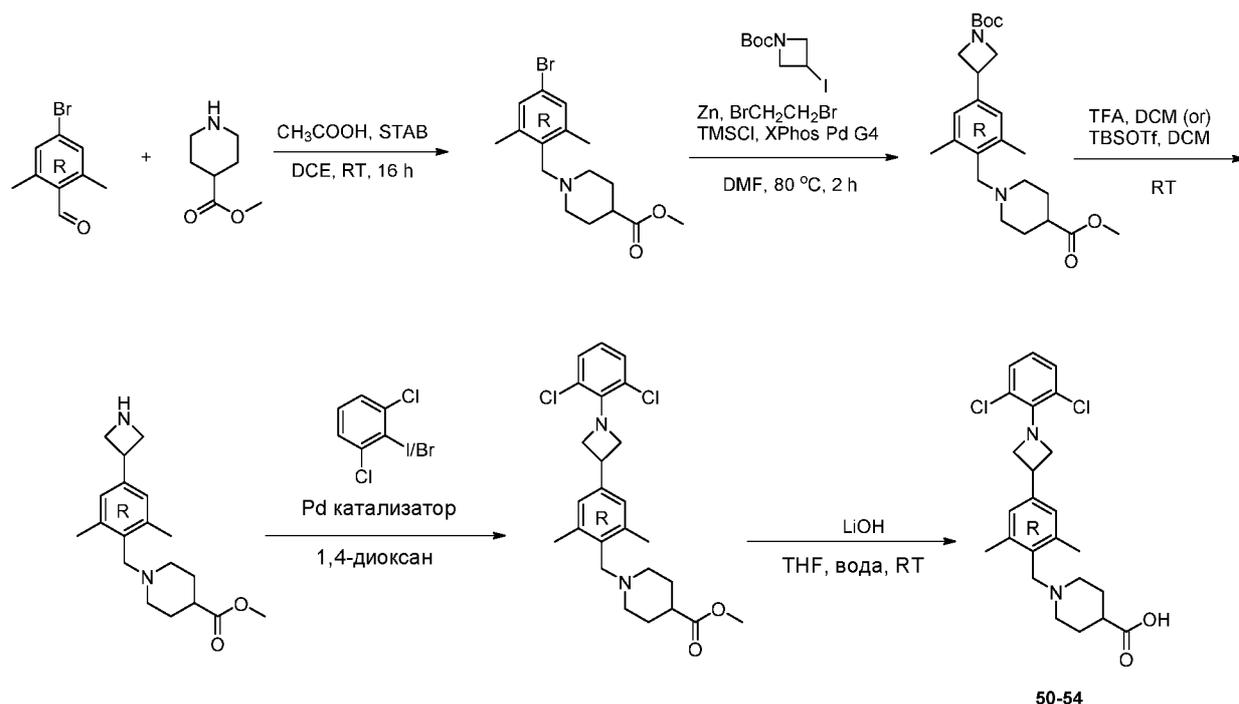
**[00492] Пример S49. 1-(4-(1-(3-хлор-4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (49)**



49

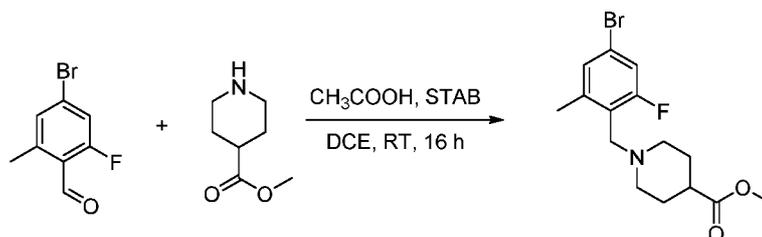
К раствору метил 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 0,112 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH (14,09 мг, 0,336 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (4,50 мг, 9,06 мкмоль, 8,09% выход, 96,3% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,22 (s, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,71-4,67 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 4H), 2,95 (bs, 2H), 2,46 (s, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 4H), 1,88 (bs, 2H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,39-0,11 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 453,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00493] Общий путь синтеза для Соединений 50-54**



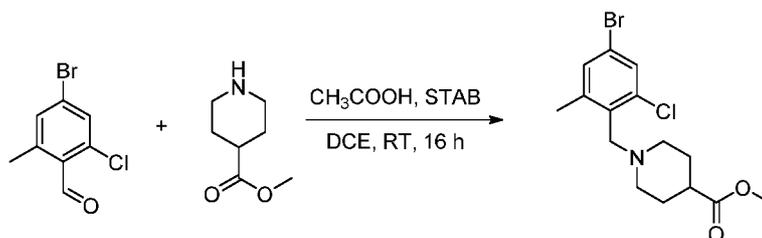
50-54

**[00494] Синтез метил 1-(4-бром-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



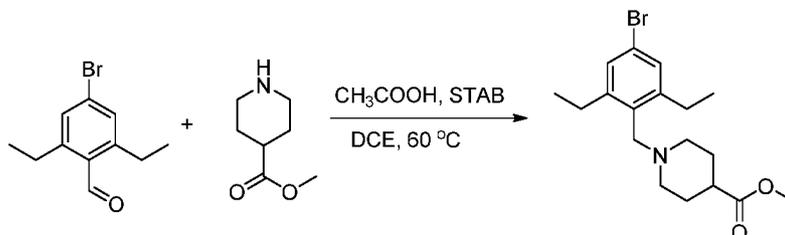
К перемешанному раствору 4-бром-2-фтор-6-метилбензалдегида (750 мг, 3,46 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (495 мг, 3,46 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли AcOH (0,1 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (1099 мг, 5,18 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бром-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (660 мг, 55% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 344,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00495] Синтез метил 1-(4-бром-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



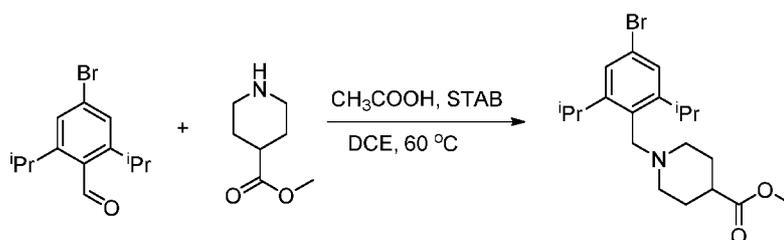
К перемешанному раствору 4-бром-2-хлор-6-метилбензальдегида (500 мг, 2,141 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (307 мг, 2,141 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,123 мл, 2,141 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (681 мг, 3,21 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бром-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 27% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 360,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00496] Синтез метил 1-(4-бром-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



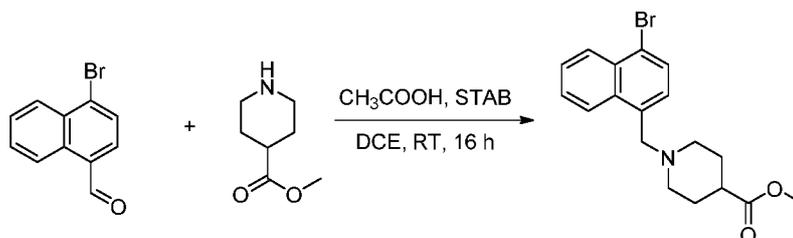
К раствору 4-бром-2,6-диэтилбензальдегида (1,405 г, 5,83 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,001 г, 6,99 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,605 г, 7,57 ммоль), и реакционную смесь затем нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бром-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (905 мг, 40,9%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 369,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00497] Синтез метил 1-(4-бром-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



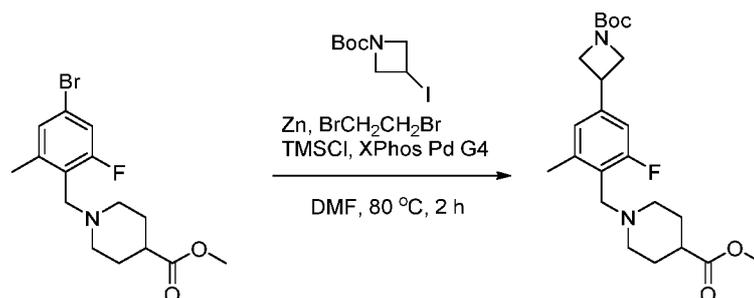
К раствору 4-бром-2,6-диизопропилбензальдегида (0,7 г, 2,60 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (0,372 г, 2,60 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (10 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,661 г, 3,12 ммоль), и реакционную смесь затем нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бром-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 36,9%). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 396,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00498] Синтез метил 1-((4-бромнафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



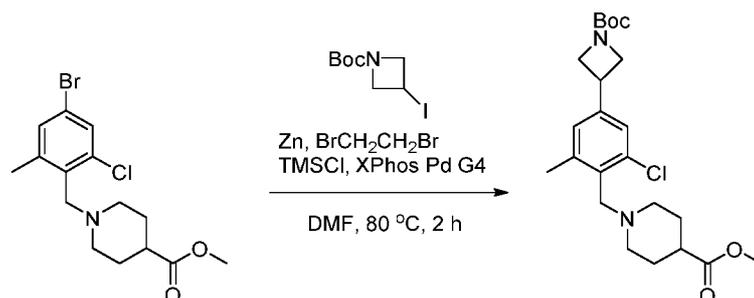
К перемешанному раствору 4-бром-1-нафтальдегида (2 г, 8,51 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,218 г, 8,51 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли уксусную кислоту (0,0487 мл, 0,851 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (2,70 г, 12,76 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 30 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((4-бромнафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (2,255 г, 73,2% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 362,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00499] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метил-бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



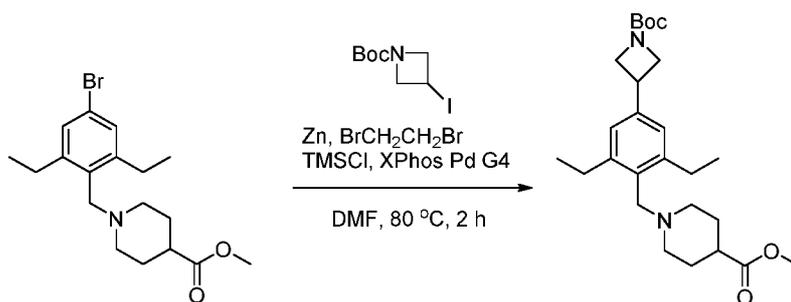
К суспензии активированного цинка (1852 мг, 28,3 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,016 мл, 0,189 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,024 мл, 0,189 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (1336 мг, 4,72 ммоль) в 2 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин с последующим добавлением метил 1-(4-бром-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (650 мг, 1,888 ммоль) и XPhos Pd G4 (162 мг, 0,189 ммоль) в 3 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (570 мг, 71% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00500] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метил-бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (544 мг, 8,32 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (4,78 мкл, 0,055 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакцию охладжали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (7,09 мкл, 0,055 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (785 мг, 2,77 ммоль) в 2 мл безводного DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-(4-бром-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,555 ммоль) и SPhos Pd G4 (44,0 мг, 0,055 ммоль) в 3 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию охладжали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 61% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 437,4 [M+H]<sup>+</sup>.

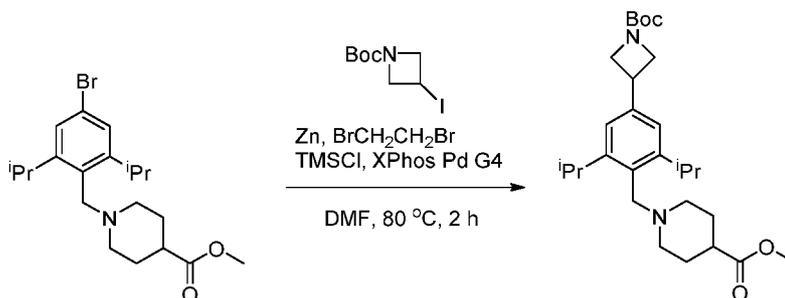
**[00501] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (2,4 г, 36,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,098 мл, 1,137 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакцию охладжали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,031 мл, 0,244 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2,4 г, 8,55 ммоль) в 10 мл

безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин с последующим добавлением метил 1-(4-бром-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (900 мг, 2,444 ммоль) в виде раствора DMF и XPhos Pd G4 (235 мг, 0,244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата (447 мг, 29,3%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 445,4 [M+H]<sup>+</sup>.

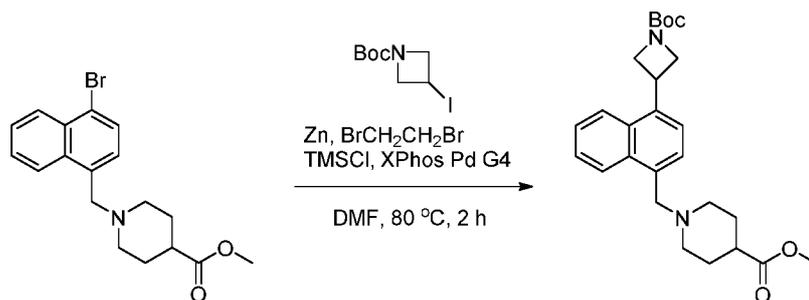
**[00502] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (990 мг, 15,14 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (18,96 мг, 0,101 ммоль), и смесь нагревали до 60°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли хлортриметилсилан (10,96 мг, 0,101 ммоль). Смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (857 мг, 3,03 ммоль) в DMF (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч добавляли раствор метил 1-(4-бром-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,009 ммоль) в безводном DMF (5 мл) с последующим добавлением XPhos Pd G4 (87 мг, 0,101 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем промывали холодной водой,

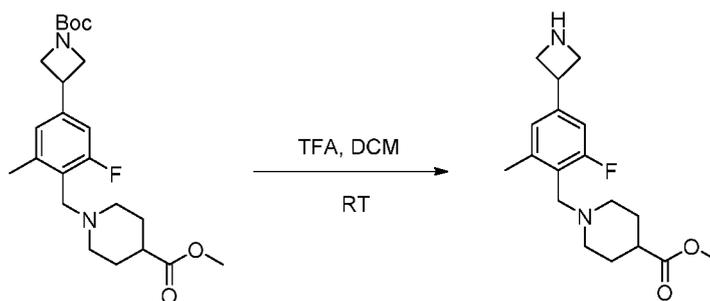
высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (370 мг, 73,1%). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 473,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00503] Синтез метил 1-((4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата**



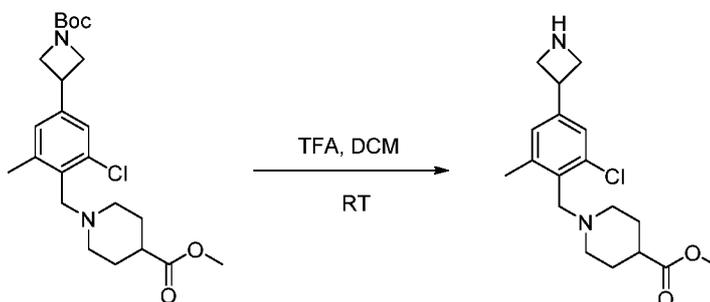
К суспензии активированного цинка (2,166 г, 33,1 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,143 мл, 1,656 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,212 мл, 1,656 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2,81 г, 9,94 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((4-бромнафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,2 г, 3,31 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,570 г, 0,662 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,2 г, 83% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 439,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00504] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



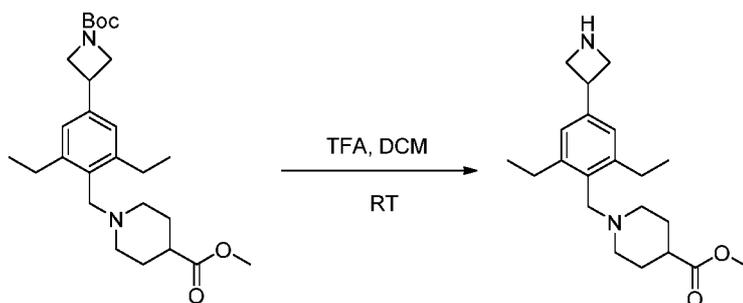
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (550 мг, 1,308 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TBDMS трифлат (0,752 мл, 3,27 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 95% выход) в виде светлорозового твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 321,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00505] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



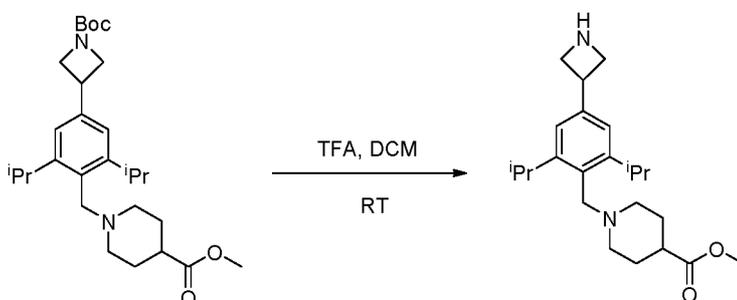
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,343 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,237 мл, 1,030 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (150 мг, 96% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00506] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



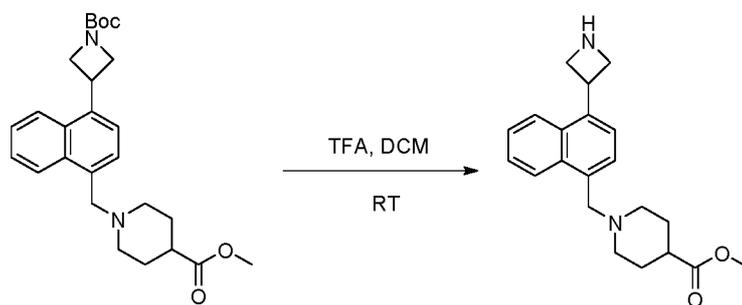
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (440 мг, 0,990 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,682 мл, 2,97 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и фильтровали с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (675 мг, неочищенный) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 345,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00507] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



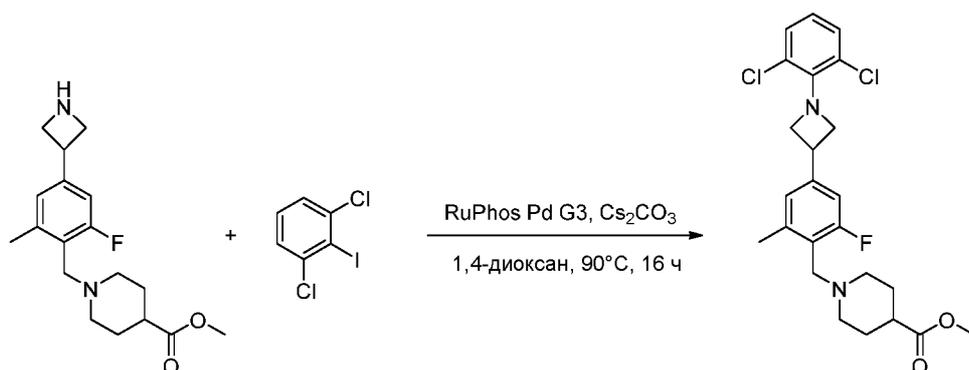
К раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (370 мг, 0,783 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,450 мл, 1,957 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растирали с диэтиловым эфиром и концентрировали с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, соль трифторметансульфонат (350 мг, 0,671 ммоль, 86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 373,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00508] Синтез метил 1-((4-(азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-((4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,824 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (1,405 мл, 18,24 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((4-(азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (825 мг, 1,824 ммоль, 100% выход) в виде светло-розового твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

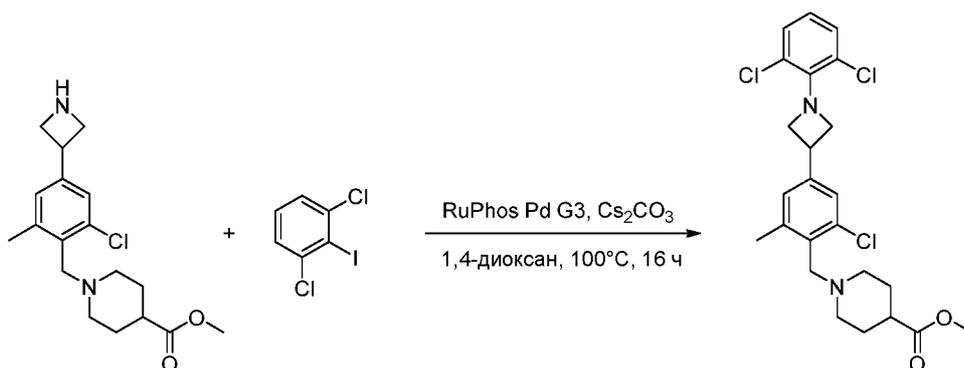
**[00509] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,248 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (341 мг, 1,248 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1017 мг, 3,12 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (105 мг, 0,125 ммоль) и нагревали до 90°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным

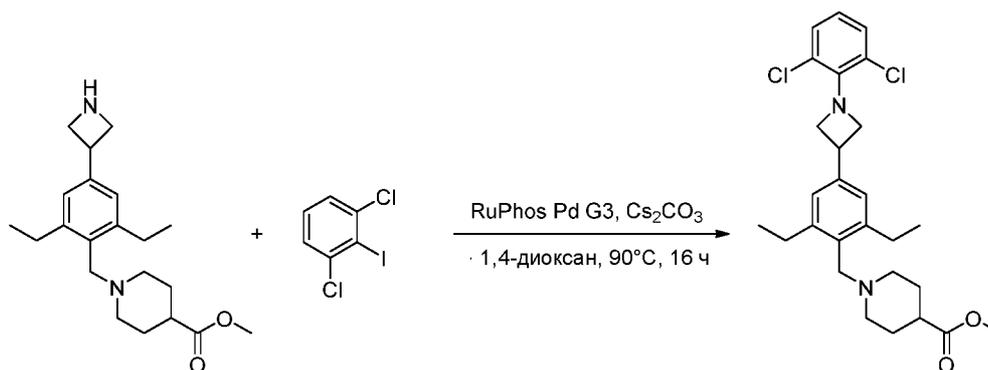
давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (285 мг, 50% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 465,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00510] Синтез метил 1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



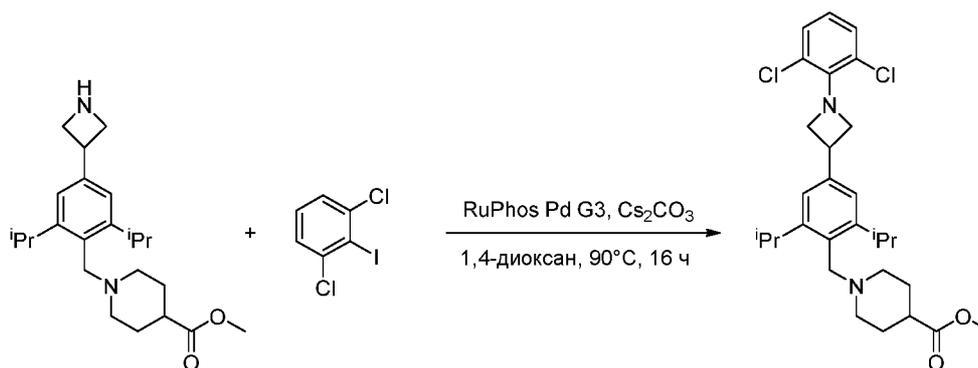
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (150 мг, 0,346 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (146 мг, 0,534 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (434 мг, 1,336 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (37,2 мг, 0,045 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (82 мг, 50% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 481,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00511] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (675 мг, 1,472 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (402 мг, 1,472 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1199 мг, 3,68 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом. Через 10 мин добавляли RuPhos-Pd-G3 (123 мг, 0,147 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C. Протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), и органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-60% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (395 мг, 34,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 489,2 [M+H]<sup>+</sup>.

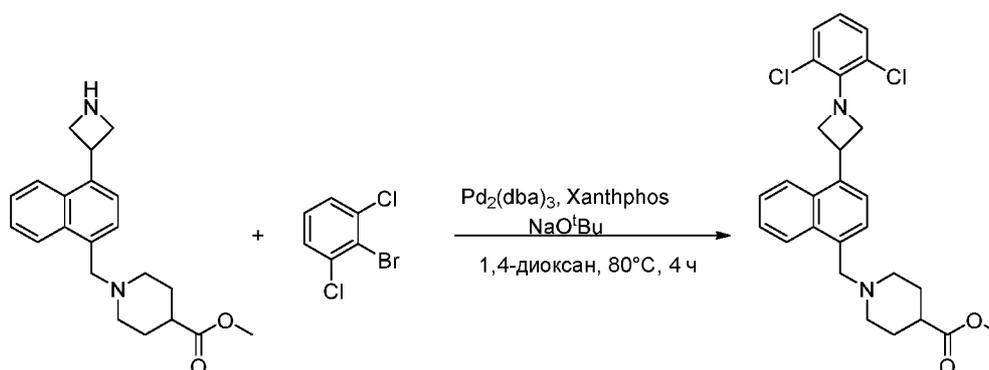
**[00512] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (350 мг, 0,671 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (183 мг, 0,671 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (547 мг, 1,677 ммоль) с последующим добавлением Ruphos Pd G3 (56,1 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 90°C, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой

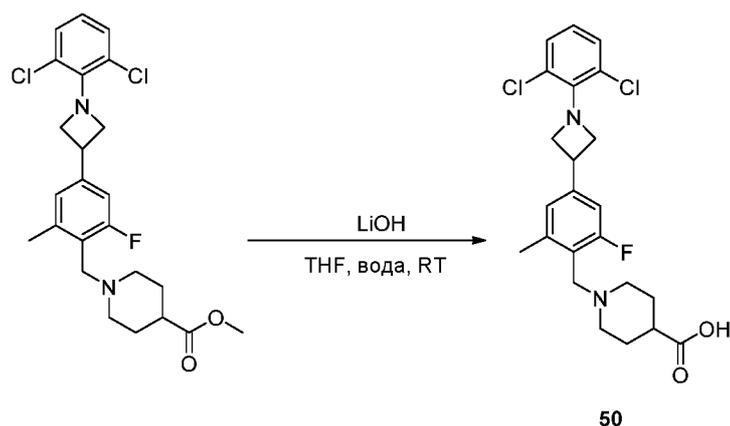
целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 28,2%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00513] Синтез метил 1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата**



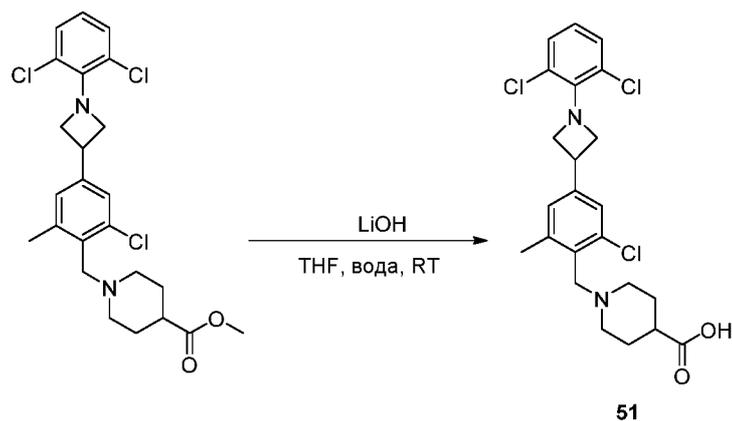
К раствору метил 1-((4-(азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (200 мг, 0,442 ммоль) и 2-бром-1,3-дихлорбензола (125 мг, 0,553 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (63,7 мг, 0,663 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20,24 мг, 0,022 ммоль) и Xantphos (25,6 мг, 0,044 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 4 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 23,40% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 483,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00514] Пример S50. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (50)**



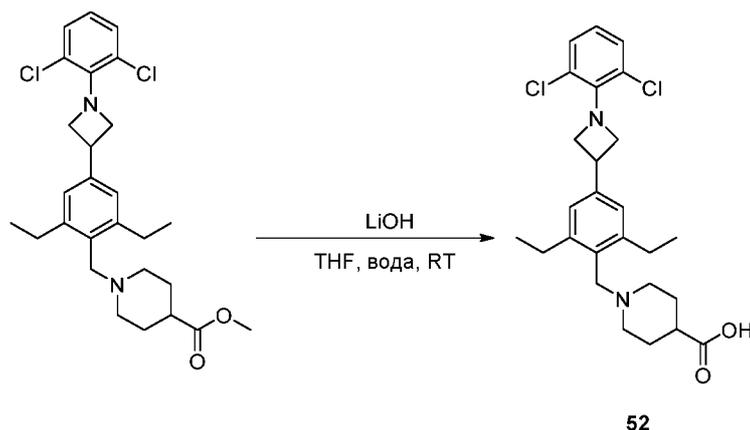
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (280 мг, 0,602 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (76 мг, 1,805 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм; подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фтор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (105 мг, 0,206 ммоль, 34,2% выход, 97,1% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,25 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 3H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 2H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 451,0 [M+H] $^+$ .

**[00515] Пример S51. 1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (51)**



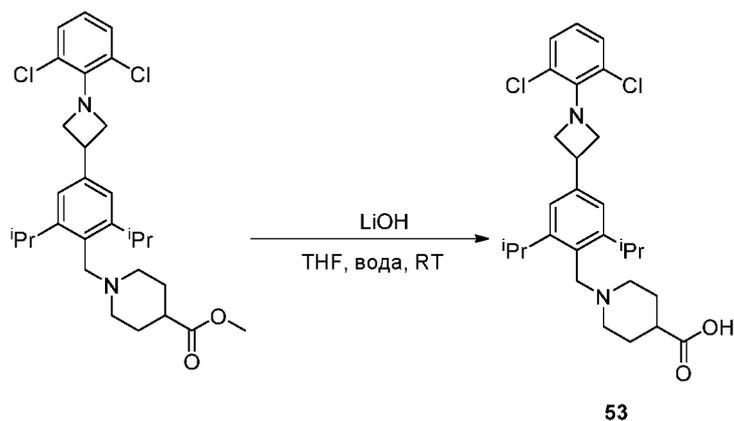
К раствору метил 1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,166 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH (11,93 мг, 0,498 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-хлор-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (24,5 мг, 0,047 ммоль, 28,6% выход, 99,51% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,74 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,86-4,90 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 469,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00516] Пример S52. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (52)**



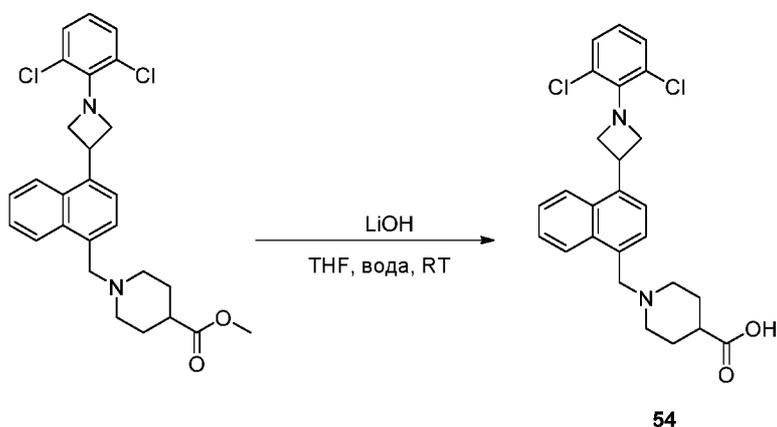
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (390 мг, 0,797 ммоль) в THF (10 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH (100 мг, 2,390 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл). Водный слой затем отделяли и подкисляли уксусной кислотой до pH 4. Смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде (80%-40%), подвижная фаза В: ацетонитрил (20%-60%), скорость потока: 15 мл/мин. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диэтилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (70 мг, 12,42%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,26 (s, 2H), 7,20 (d, J = -8,00 Гц, 2H), 6,74 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,12-4,23 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 1H), 2,79-2,89 (m, 6H), 2,41 (s, 1H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H), 1,23-1,31 (m, 6H) (4H сливаются с сигналами растворителя MeOD). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,0 [M+H] $^+$ .

**[00517] Пример S53. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (53)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 0,189 ммоль) в безводном THF (5 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (13,60 мг, 0,568 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды. Через 4 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и водный слой подкисляли с помощью 1,5 н. HCl до pH 4-5. Осадок собирали фильтрованием и прополаскивали этилацетатом с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диизопропилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,144 ммоль, 76% выход, 96,8% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,22 (d,  $J = 8$  Гц, 2H), 6,76 (t,  $J = 8$  Гц, 1H), 4,91-4,85 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,40-4,38 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,33-3,72 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 12H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 503,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

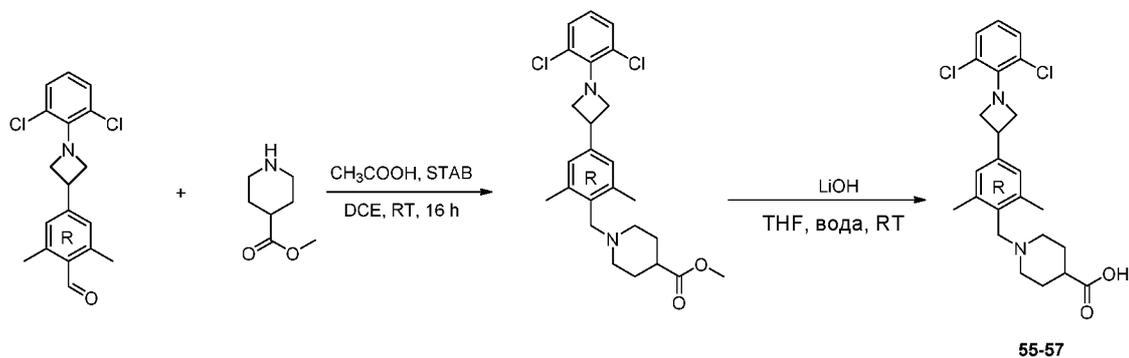
**[00518] Пример S54. 1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (54)**



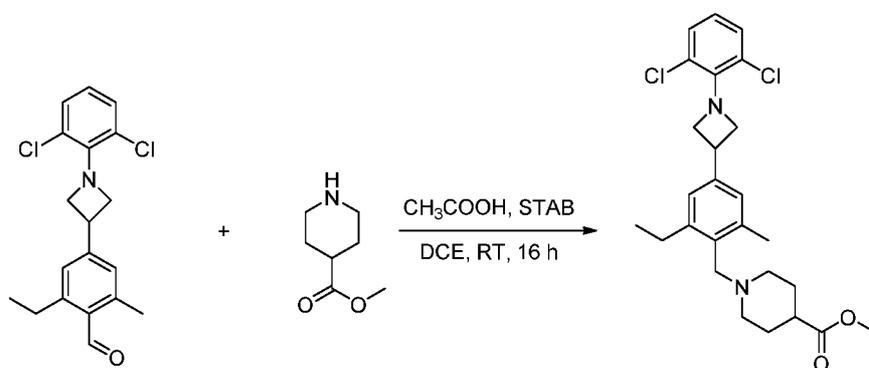
К раствору метил 1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (45 мг, 0,093 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH (11,15 мг, 0,465 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре,

и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Xbridge C8 (250 x 19) мм, 5 мкм; температура колонки: окружающей среды; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)нафталин-1-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (16 мг, 0,031 ммоль, 33,1% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,32 (dd,  $J = -1,60, -7,40$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J = -2,40, -7,00$  Гц, 1H), 7,723-7,662 (m, 4H), 7,20 (d,  $J = -8,00$  Гц, 2H), 6,73 (t,  $J = -8,00$  Гц, 1H), 5,158-5,121 (m, 2H), 4,605-4,542 (m, 5H), 2,966 (bs, 2H), 2,431 (bs, 1H), 2,052-2,018 (m, 2H), 1,893 (bs, 2H). (2H сливаются с сигналом растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 469,0  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**[00519] Общий путь синтеза для Соединений 55-57**



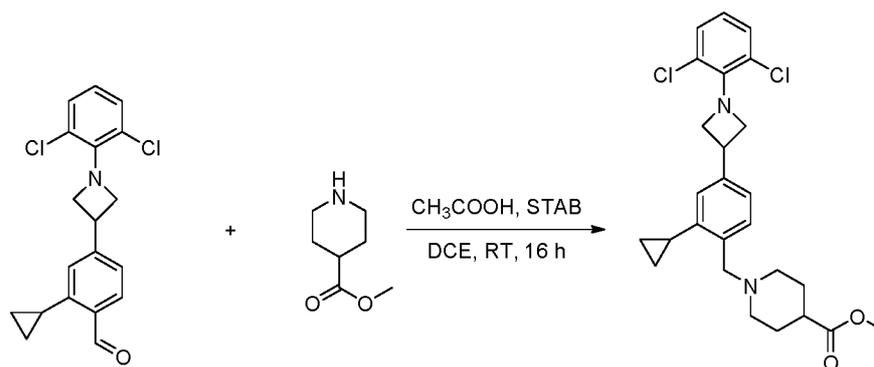
**[00520] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензальдегида (300 мг, 0,861 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (123 мг,

0,861 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (274 мг, 1,292 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 20-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (270 мг, 66% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

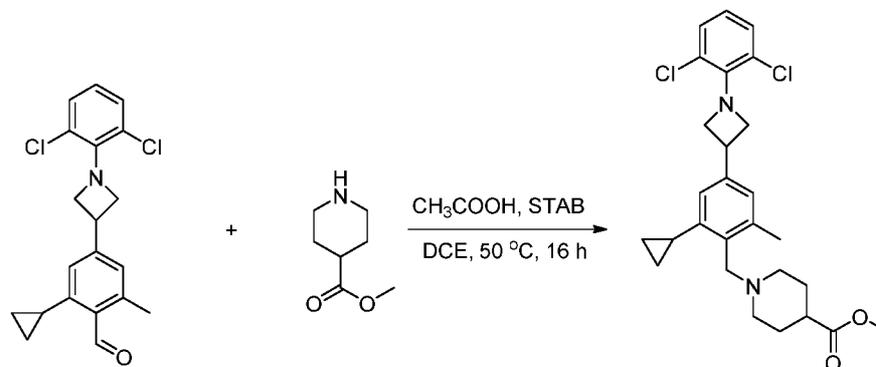
**[00521] Синтез метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензальдегида (200 мг, 0,578 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (83 мг, 0,578 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,033 мл, 0,578 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (184 мг, 0,866 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 20-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-

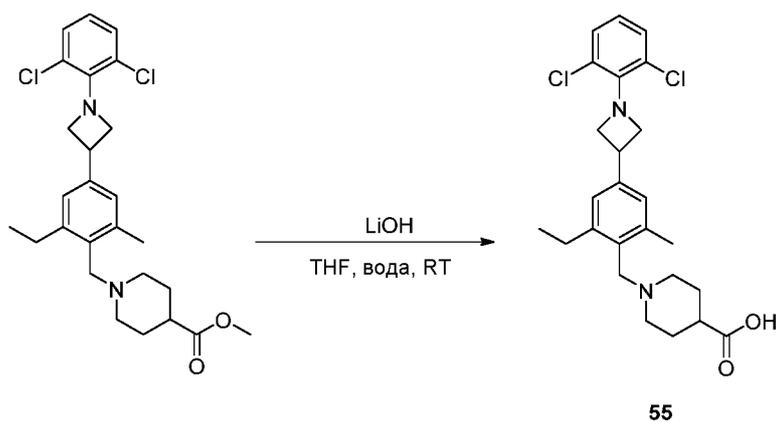
ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 40% выход) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 474,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00522] Синтез метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



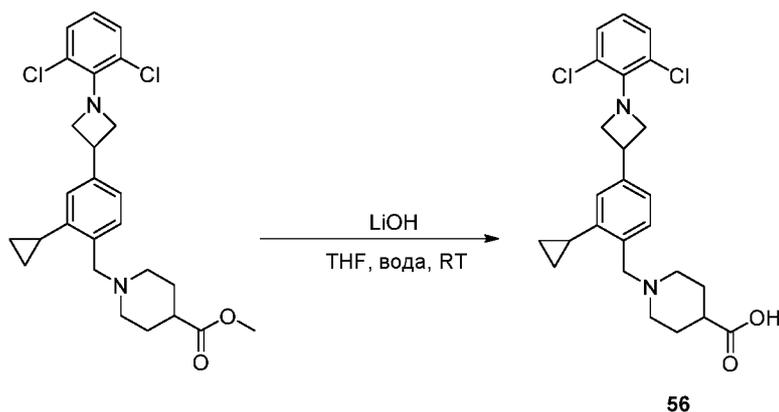
К перемешанному раствору 4-бром-2-хлор-6-метилбензальдегида (500 мг, 2,141 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (59,6 мг, 0,416 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (12,50 мг, 0,208 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (203 мг, 0,625 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворители выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 49% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00523] Пример S55. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (55)**



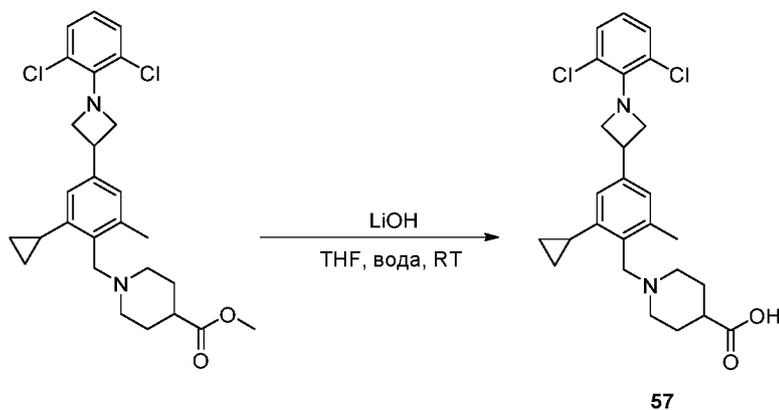
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,526 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (66,2 мг, 1,577 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-этил-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (45 мг, 0,089 ммоль, 16,86% выход, 99,9% чистота) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,24 (s, 2H), 7,20-7,18 (d, J= 8 Гц, 2H), 6,75-6,71 (t, J= 8 Гц, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,92 (bs, 2H), 2,84-2,78 (q, J= 7,6 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,06-2,05 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,26-1,22 (t, J= 7,6 Гц, 3H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,2 [M+H] $^+$ .

**[00524] Пример S56. 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (56)**



К раствору метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 0,232 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (55,6 мг, 2,323 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Образовавшееся в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (70,4 мг, 0,137 ммоль, 59,0% выход, 98,4% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, MeOD): 7,41-7,48 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 3H), 6,74 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,41-4,60 (m, 5H), 3,73-4,37 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,05-3,08 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,05-2,16 (m, 4H), 1,93 (s, 2H), 1,08-1,13 (m, 2H), 0,76-0,80 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 3; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 459,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

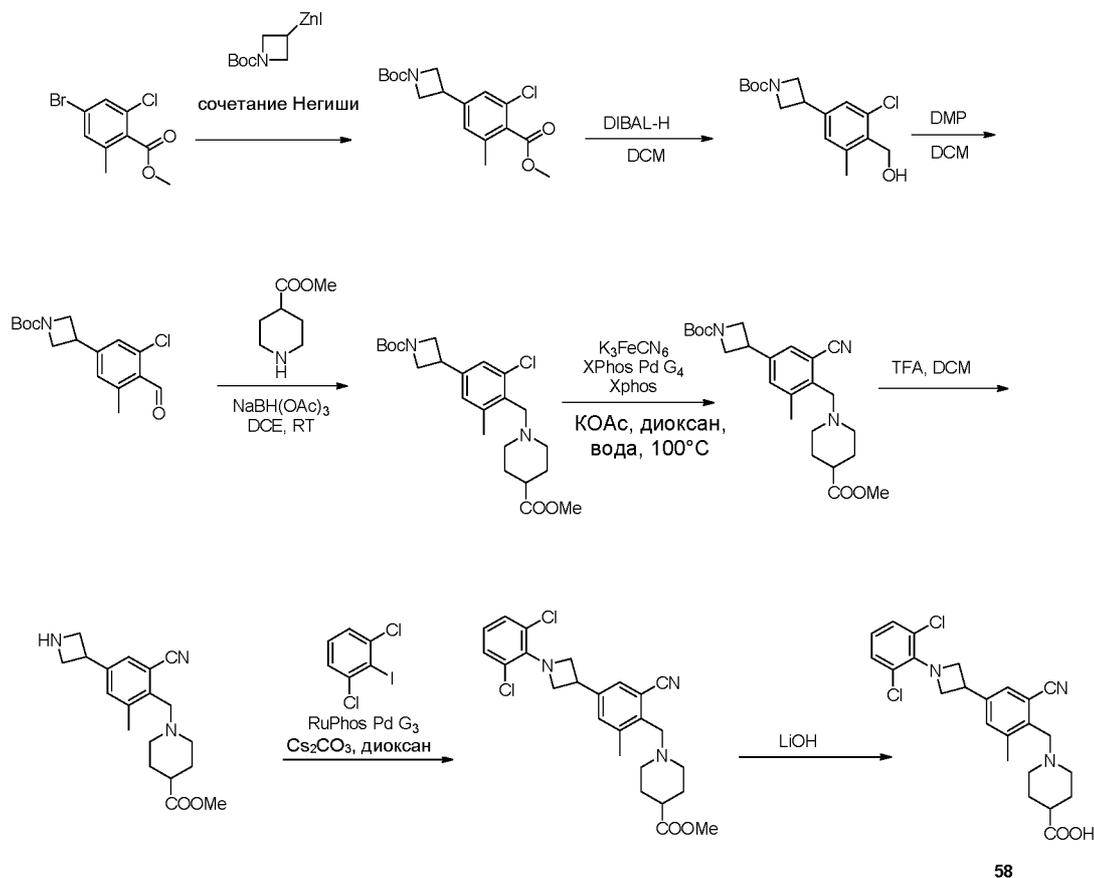
**[00525] Пример S57. 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (57)**



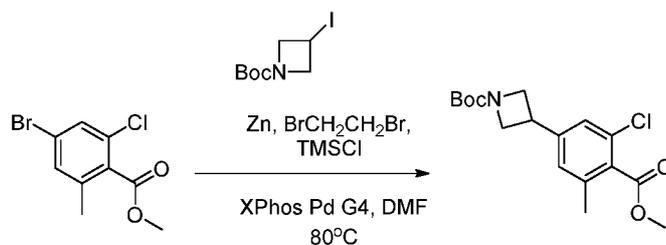
К раствору метил 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 0,123 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH (15,49 мг, 0,369 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли

перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: Zorbax C18 (50 x 21,5) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-циклопропил-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (30 мг, 0,058 ммоль, 46,8% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,23 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,79 (t,  $J = 8,40$  Гц, 2H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,75-1,77 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 0,90 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 0,61 (d,  $J = 4,40$  Гц, 2H). ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 473,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [00526] Общий путь синтеза Соединения 58

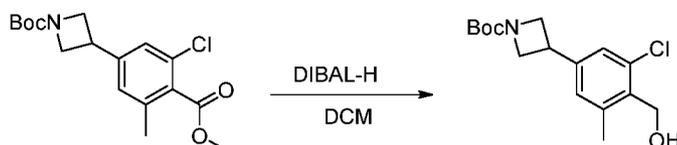


#### [00527] Синтез трет-бутил 3-(3-хлор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата



К суспензии активированного цинка (12,41 г, 190 ммоль) в безводном DMF (100 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,164 мл, 1,897 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,243 мл, 1,897 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (21,49 г, 76 ммоль) в 10 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин с последующим добавлением метил 4-бром-2-хлор-6-метилбензоата (5,0 г, 18,97 ммоль) и XPhos Pd G4 (1,633 г, 1,897 ммоль) в 10 мл DMF. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(3-хлор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (4,8 г, 74% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 239,8 [M-100]<sup>+</sup>.

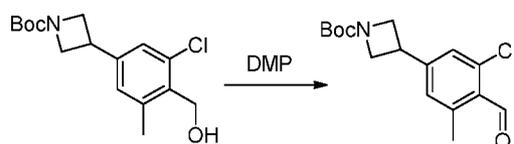
**[00528] Синтез трет-бутил 3-(3-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(3-хлор-4-(метоксикарбонил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,89 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIBAL-H (11,7 мл, 11,70 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 4 ч при -78°C. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали DCM (60 мл) и промывали рассолом. Объединенный органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

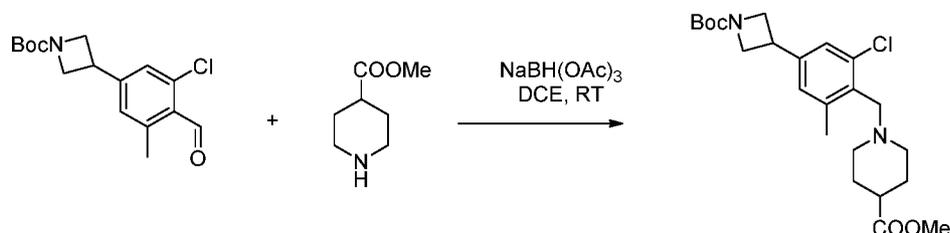
фильтровали, и растворители выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 3-(3-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат (1,1 г, 59% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 212,0 [M-100]<sup>+</sup>.

**[00529] Синтез трет-бутил 3-(3-хлор-4-формил-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(3-хлор-4-(гидроксиметил)-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,85 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,959 г, 4,62 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 3-(3-хлор-4-формил-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,9 г, 75%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 210,0 [M-100]<sup>+</sup>.

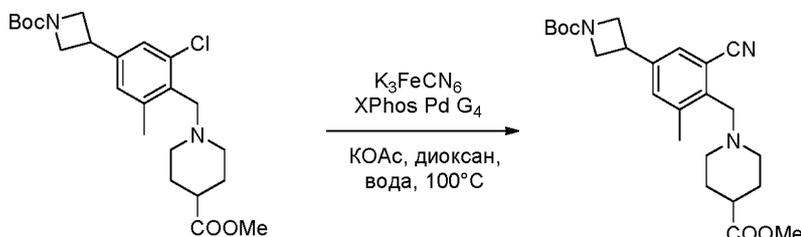
**[00530] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(3-хлор-4-формил-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,614 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (277 мг, 1,937 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли уксусную кислоту (9,24 мкл, 0,161 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (342 мг, 1,614 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном

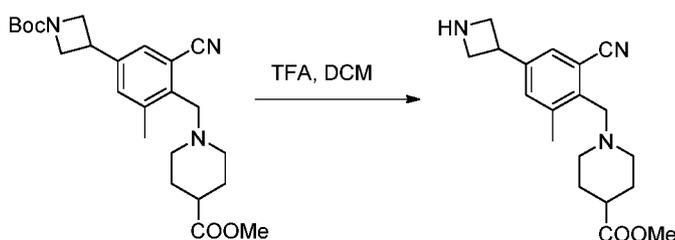
эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (700 мг, 99% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00531] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-хлор-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (700 мг, 1,602 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли раствор ферроцианида калия (1180 мг, 3,20 ммоль) и ацетата калия (18,87 мг, 0,192 ммоль) в воде (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин с последующим добавлением XPhos Pd G4 (138 мг, 0,160 ммоль) и XPhos (76 мг, 0,160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 58% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428,0 [M+H]<sup>+</sup>.

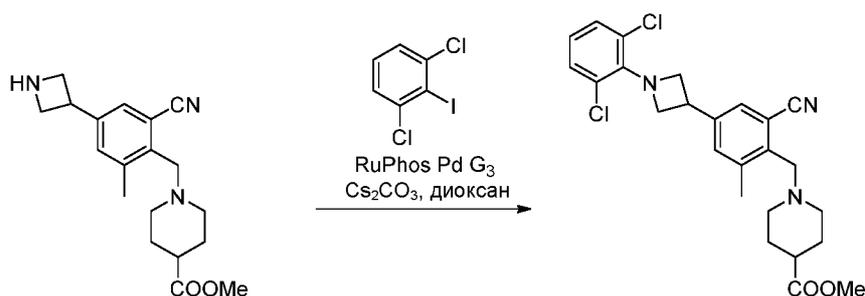
**[00532] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,936 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (0,72 мл, 9,36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при

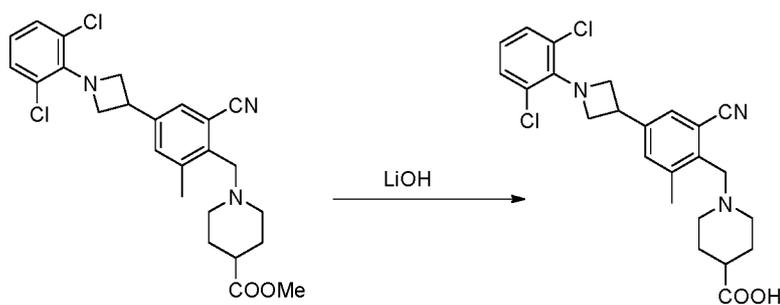
комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (400 мг, 97% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 31, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 328,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00533] Синтез метил 1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2-циано-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,680 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (232 мг, 0,849 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), добавляли карбонат цезия (664 мг, 2,039 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом. Через 10 мин добавляли RuPhos Pd G3 (56,8 мг, 0,068 ммоль), и реакцию перемешивали при 80°C. Протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), и органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5-30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 37,4% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

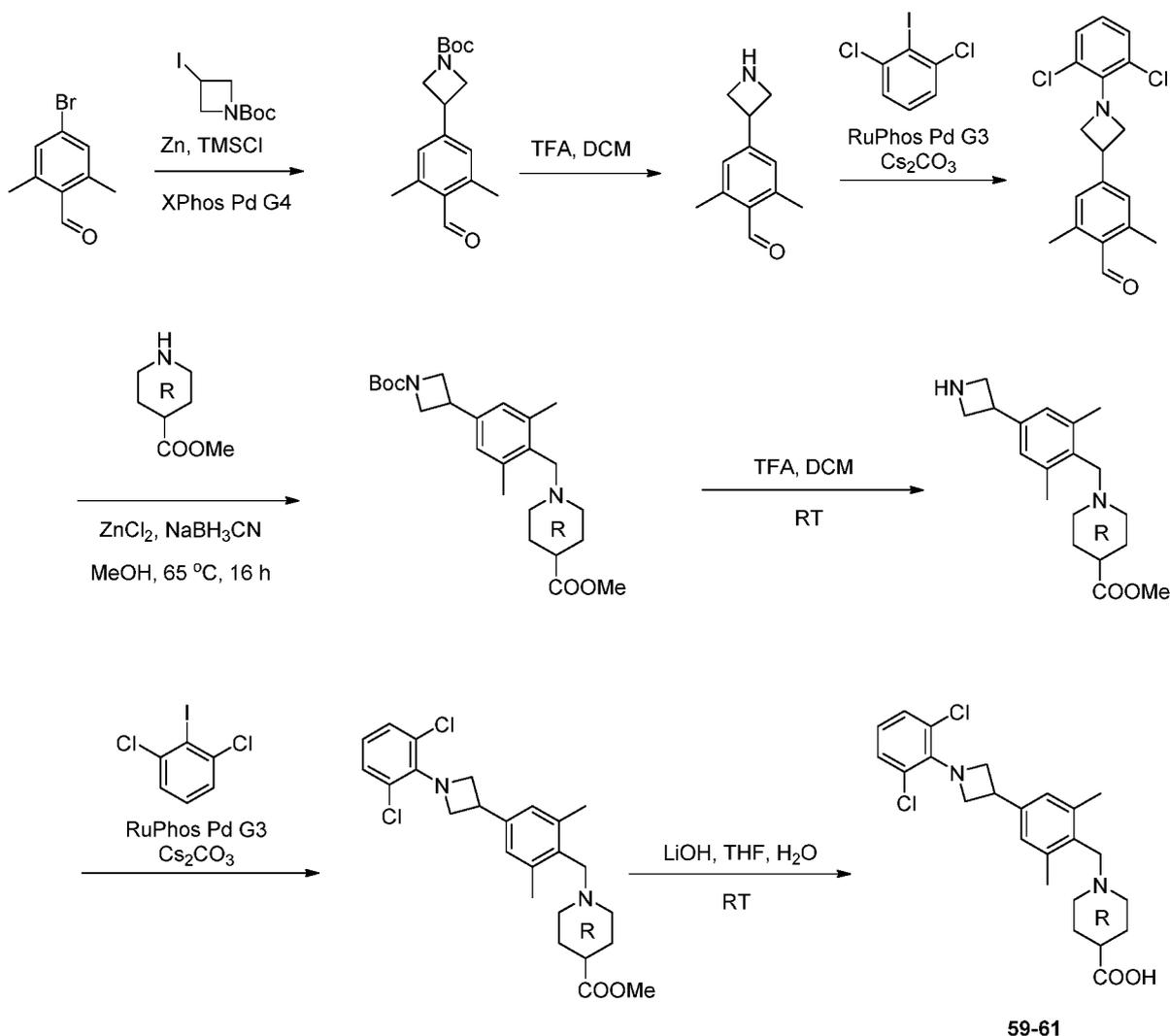
**[00534] Пример S58. 1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (58)**



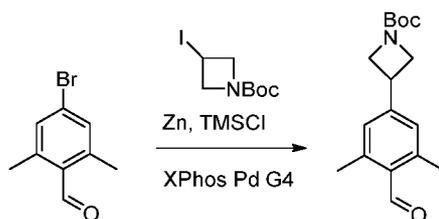
58

К раствору метил 1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 0,254 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (30,4 мг, 1,270 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм; подвижная фаза А: 5 mM формиата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-циано-4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-6-метилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (101 мг, 0,198 ммоль, 78% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,63 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,75 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 3H), 2,08-2,91 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 3H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 458,2 [M+H] $^+$ .

**[00535] Общий путь синтеза для Соединений 59-61**



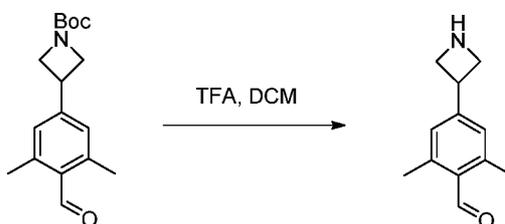
**[00536] Синтез трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (15,34 г, 235 ммоль) в безводном DMF (200 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (1,01 мл, 11,73 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли хлор триметилсилан (1,5 мл, 11,73 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (19,93 г, 70,4 ммоль) в 50 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин с последующим добавлением 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (5 г, 23,47 ммоль) и XPhos Pd G4 (4,04 г, 4,69 ммоль) в 50 мл

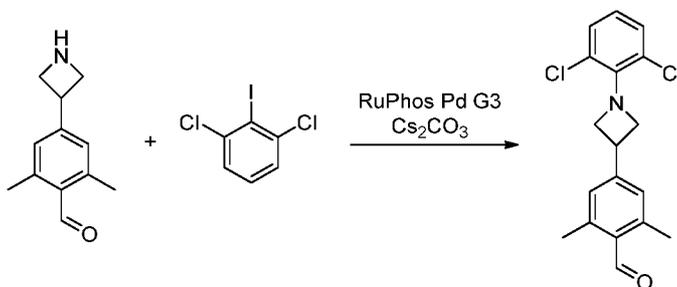
DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилата (4,3 г, 63% выход). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 190,2 [M-100]<sup>+</sup>.

**[00537] Синтез 4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилата (2 г, 6,91 ммоль) в безводном DCM (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,32 мл, 69,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида в виде коричневого полутвердого вещества (1,96 г, 98% выход). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 190,0 [M+H]<sup>+</sup>.

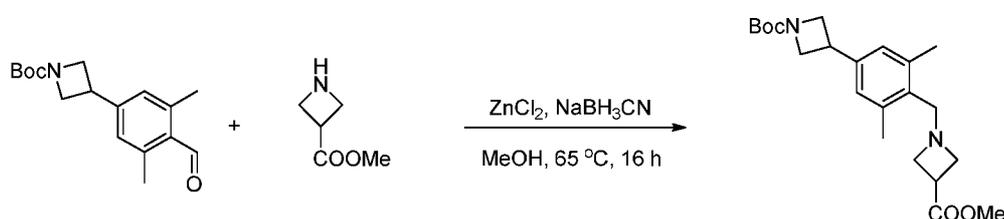
**[00538] Синтез 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида**



К раствору 4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида, соль TFA (1,8 г, 5,94 ммоль) и 1,3-дихлор-2-йодбензола (2,02 г, 7,42 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (30 мл) добавляли карбонат цезия (5,8 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10

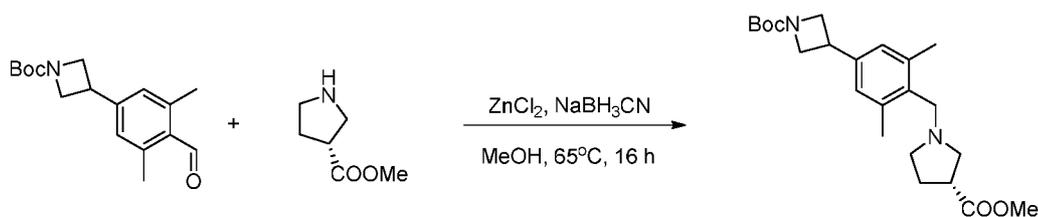
мин и добавляли RuPhos Pd G3 (248 мг, 0,297 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида (600 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 334,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00539] Синтез трет-бутил 3-(4-((3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)-3,5-диметил-фенил)азетидин-1-карбоксилата**



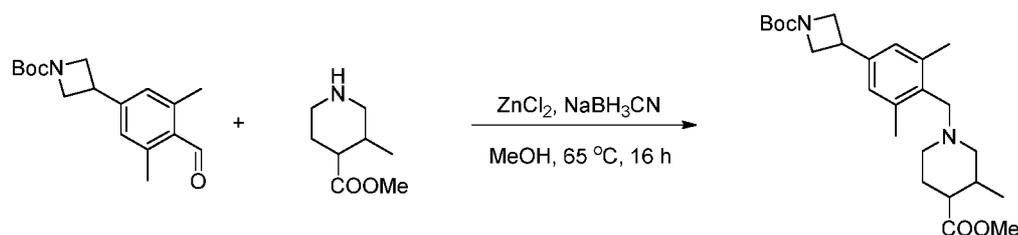
К перемешанному раствору метил азетидин-3-карбоксилата, ·HCl (143 мг, 1,244 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли бикарбонат натрия (400 мг, 4,7 ммоль.), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением свободного амина. К свободному метил азетидин-3-карбоксилату добавляли трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,037 ммоль) в MeOH (8 мл) и хлорид цинка (141 мг, 1,037 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (98 мг, 1,555 ммоль), и смесь нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(4-((3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилата (300 мг, 77% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 389,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00540] Синтез метил (R)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К раствору метил (*R*)-пирролидин-3-карбоксилата,  $\cdot\text{HCl}$  (161 мг, 1,244 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) добавляли бикарбонат натрия (400 мг, 4,7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением свободного амина. К свободному метил (*R*)-пирролидин-3-карбоксилату добавляли трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,037 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (8 мл) и хлорид цинка (141 мг, 1,037 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (98 мг, 1,555 ммоль), и смесь нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли  $\text{DCM}$  (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (20 мл). Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил (*R*)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (400 мг, 96% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 403,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

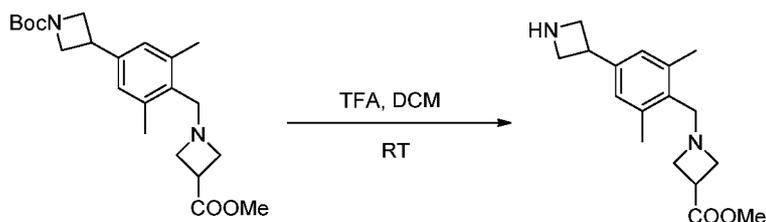
**[00541] Синтез метил (R)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 3-метилпиперидин-4-карбоксилата (326 мг, 2,04 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) добавляли трет-бутил 3-(4-формил-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,04 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (8 мл). К реакционной смеси добавляли хлорид цинка (340 мг, 2,488 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (131 мг, 2,04 ммоль) и нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли  $\text{DCM}$  (30 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (30 мл). Органическую фазу высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением.

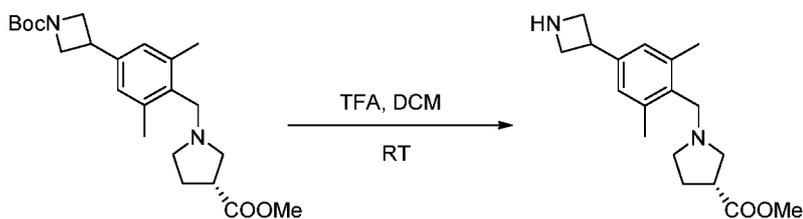
Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 90% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00542] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(4-((3-(метоксикарбонил)азетидин-1-ил)метил)-3,5-диметилфенил)азетидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,772 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (0,297 мл, 3,86 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоксилата, TFA (295 мг, 94% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 289,1 [M+H]<sup>+</sup>.

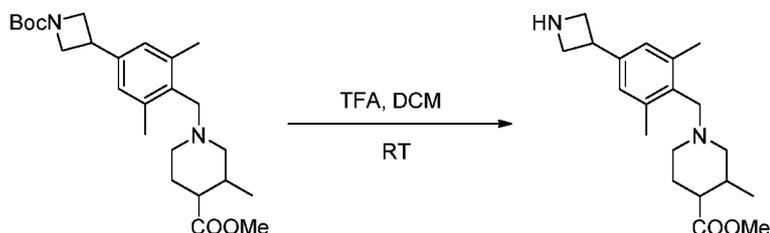
**[00543] Синтез метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил (R)-1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (400 мг, 0,994 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (0,383 мл, 4,97 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата, TFA (400 мг,

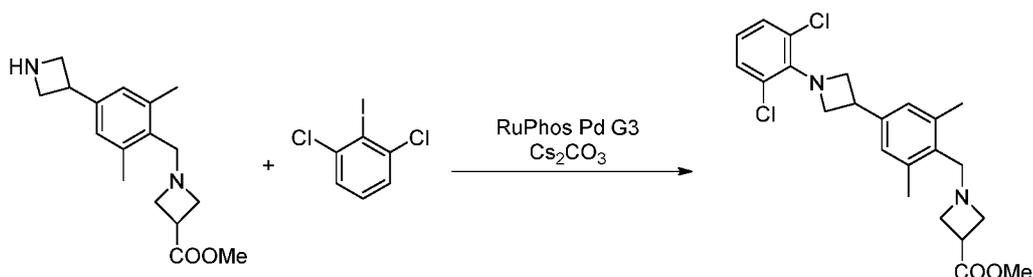
97% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 303,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00544] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата (760 мг, 1,76 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (1,1 г, 8,83 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата, TFA (610 мг, 81,2% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 332,6 [M+H]<sup>+</sup>.

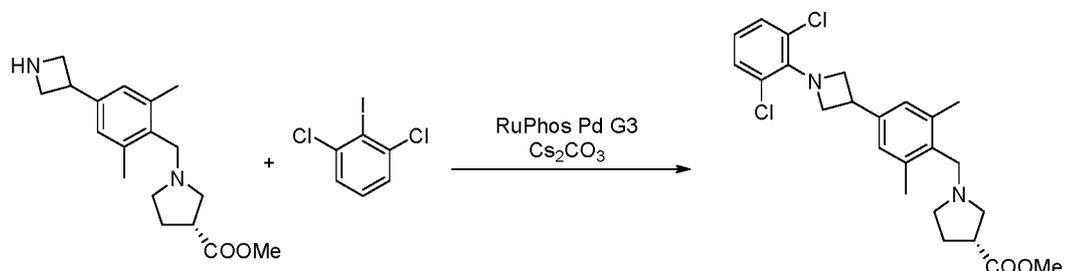
**[00545] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-азетидин-3-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоксилата (295 мг, 1,023 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (335 мг, 1,228 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1000 мг, 3,07 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (86 мг, 0,102 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-40%

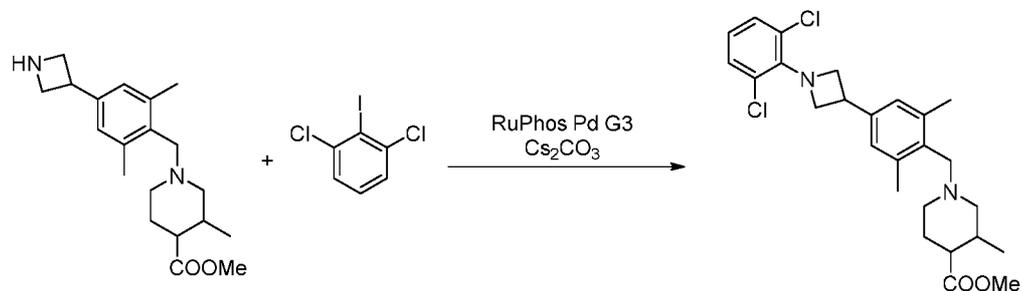
этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоксилата (300 мг, 69% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 433,1  $[M+H]^+$ .

**[00546] Синтез метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата**



К раствору метил (R)-1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата, TFA (529 мг, 1,323 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (433 мг, 1,587 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,3 г, 3,97 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (111 мг, 0,132 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (300 мг, 51% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 447,1  $[M+H]^+$ .

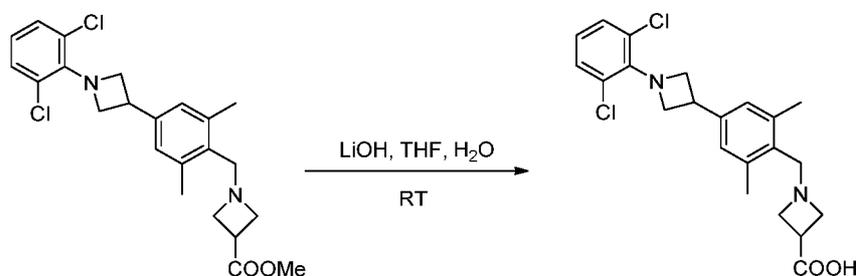
**[00547] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата, TFA (502 мг, 1,173 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (400 мг, 1,466 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1433 мг, 4,40 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим

добавлением RuPhos Pd G3 (92 мг, 0,110 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-40% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата (350 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

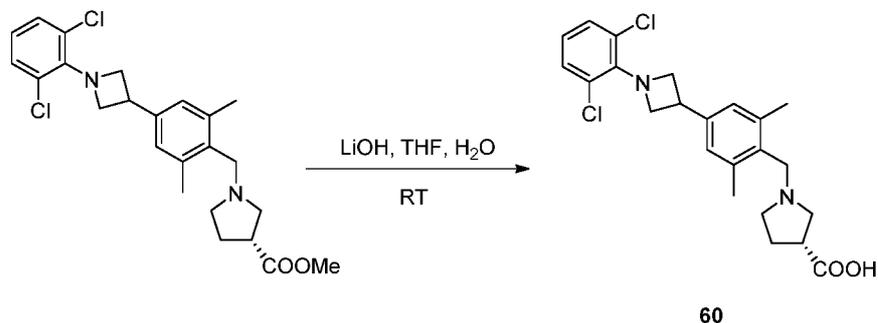
**[00548] Пример S59. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоновая кислота (59)**



59

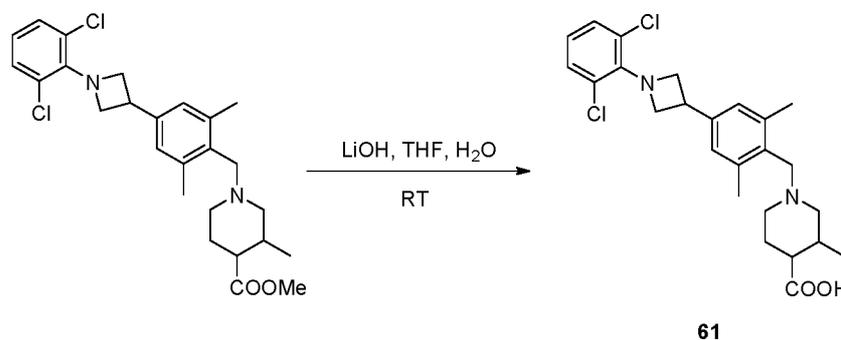
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоксилата (300 мг, 0,692 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (49,7 мг, 2,077 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)азетидин-3-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (62,1 мг, 0,129 ммоль, 18,70% выход, 97% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,25 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,73 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 2,49 (s, 6H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 419,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00549] Пример S60. (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота (60)



К раствору метил (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (300 мг, 0,671 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (48,2 мг, 2,012 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Образовавшееся в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением (R)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (110,3 мг, 0,225 ммоль, 33,6% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,26 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,86-4,91 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 3H), 3,11-3,32 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,23-2,38 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433,0 [M+H]<sup>+</sup>.

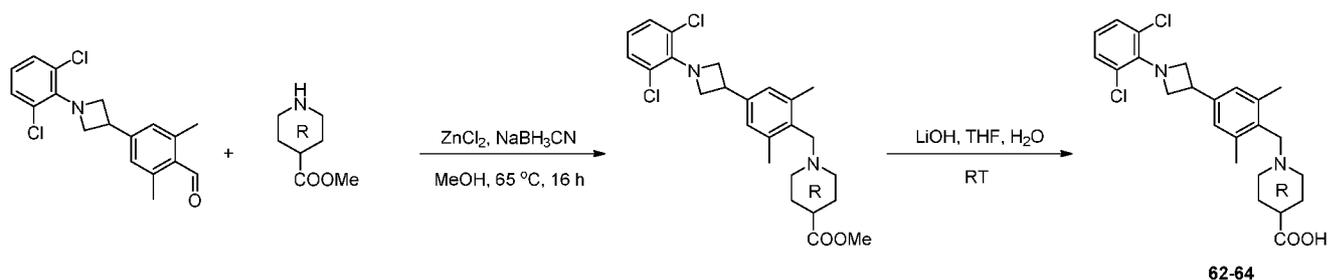
[00550] Пример S61. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (61)



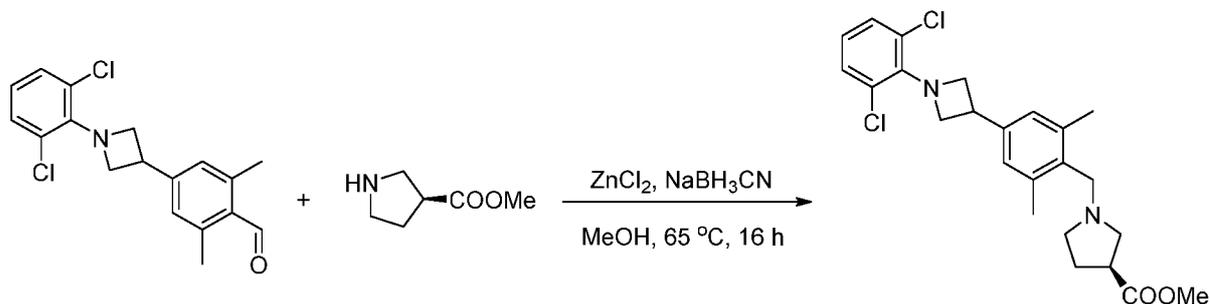
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,379 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (79 мг, 1,893 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC.

После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (85 мг, 0,166 ммоль, 44,0% выход, 99,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,22 (t,  $J = 14,40$  Гц, 4H), 6,74 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,86-4,91 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 2,09-2,92 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,48 (d,  $J = 6,40$  Гц, 6H), 2,31 (s, 1H), 2,03 (d,  $J = 16,40$  Гц, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,80$  Гц, 3H) (2H сливаются с сигналом растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [00551] Общий путь синтеза для Соединений 62-64



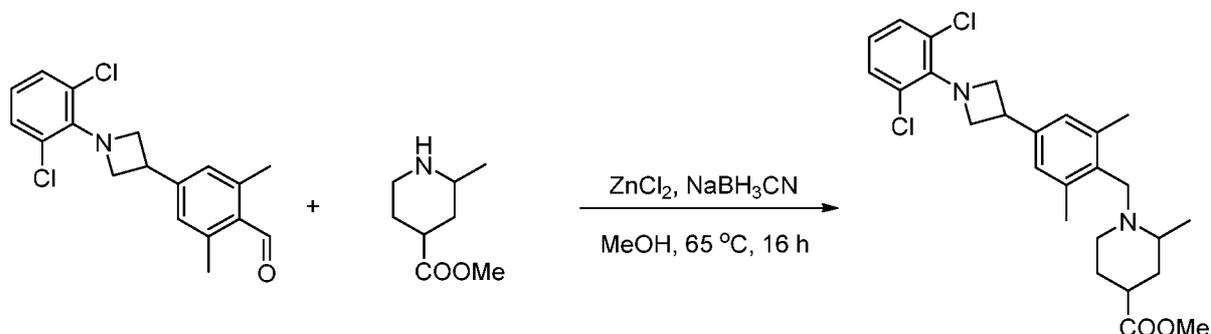
#### [00552] Синтез метил (*S*)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата



К перемешанному раствору метил (*S*)-пирролидин-3-карбоксилата, HCl (155 мг, 0,935 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли бикарбонат натрия (141 мг, 1,683 ммоль) и затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением свободного амина. К свободному амину, 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегиду (250 мг, 0,748 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли хлорид цинка (102 мг, 0,748 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч

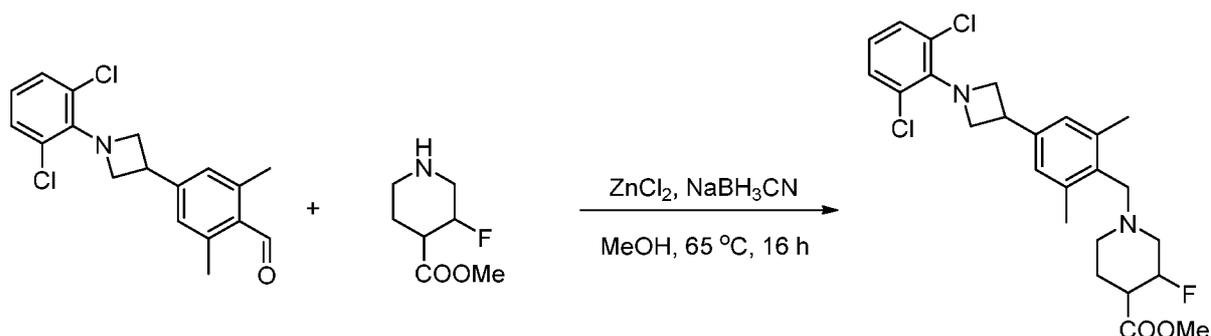
при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (70,5 мг, 1,122 ммоль) и нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил (*S*)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (310 мг, 89% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00553] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата**



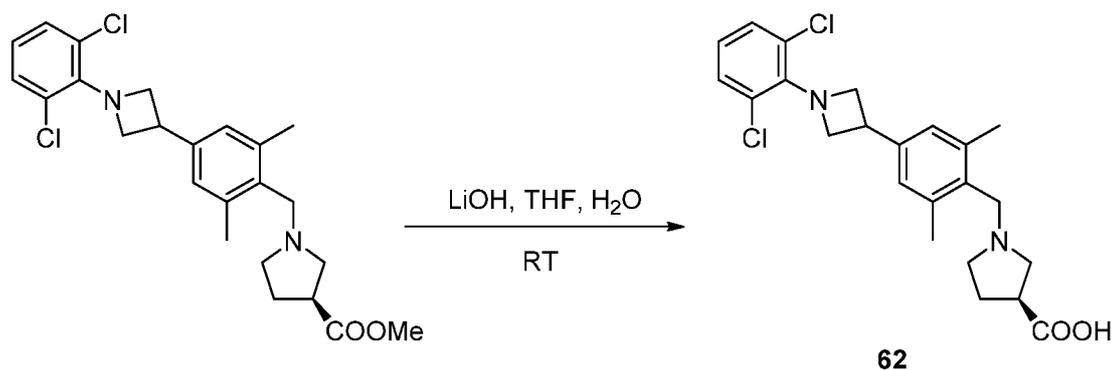
К перемешанному раствору метил 2-метилпиперидин-4-карбоксилата (212 мг, 1,346 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегид (250 мг, 0,748 ммоль) и хлорид цинка (147 мг, 1,077 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (85 мг, 1,346 ммоль), и смесь нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (268 мг, 62% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00554] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 3-фторпиперидин-4-карбоксилата (181 мг, 1,122 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегид (250 мг, 0,748 ммоль) и хлорид цинка (122 мг, 0,898 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (70,5 мг, 1,122 ммоль) и нагревали до 65°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и воды (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоксилата (240 мг, 66% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

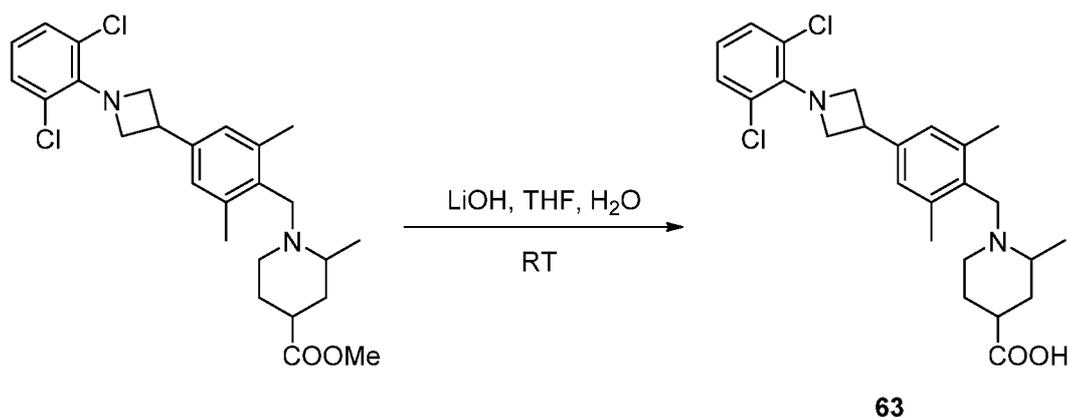
**[00555] Пример S62. (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пирролидин-3-карбоновая кислота (62)**



К раствору метил (S)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоксилата (310 мг, 0,693 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (83 мг, 3,46 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли

уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: Symmetry C8 (300 x 19) мм, 7 мкм; подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением (*S*)-1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (40 мг, 0,083 ммоль, 11,99% выход, 99,9% чистота) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,26 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,72 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 3H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,36-2,40 (m, 1H), 2,23-2,26 (m, 1H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

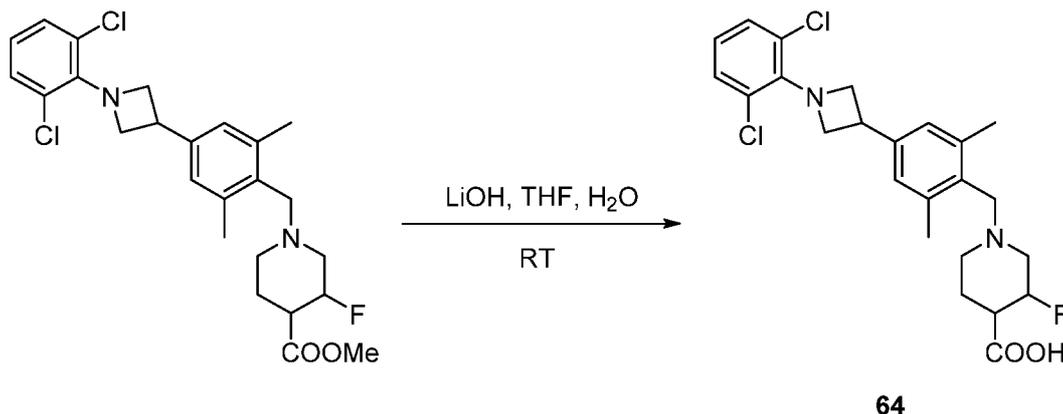
**[00556] Пример S63. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метил-пиперидин-4-карбоновая кислота (63)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (260 мг, 0,547 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH моногидрат (115 мг, 2,73 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (70 мг, 0,138 ммоль, 25,2% выход, 99,8% чистота) в

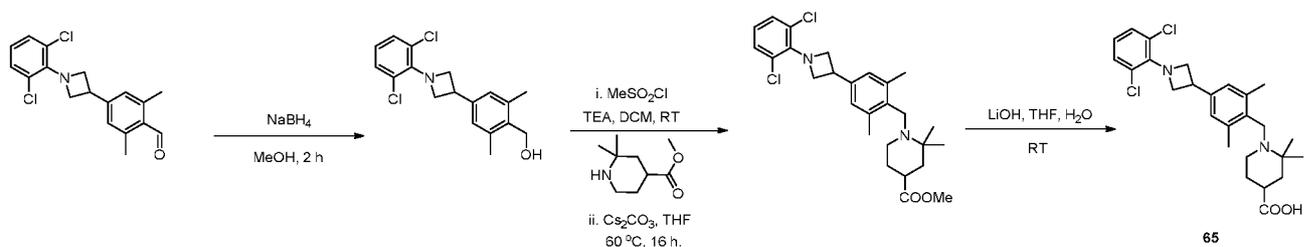
виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,1 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,74 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,81 (t,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,34 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 3,95 (d,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,04 (d,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 2H), 1,66 (d,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 1,30-1,08 (m, 6H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00557] Пример S64. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоновая кислота (64)**

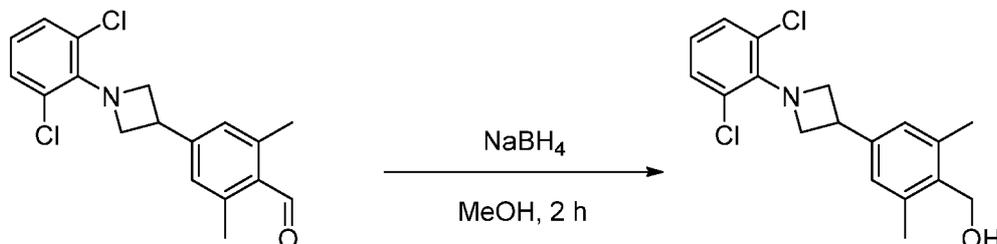


К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоксилата (230 мг, 0,480 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH моногидрат (101 мг, 2,399 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-3-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (21 мг, 0,041 ммоль, 8,47% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,74 (t,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,80 (t,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,34 (t,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,98 (t,  $J = 10,40$  Гц, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 465,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00558] Путь синтеза Соединения 65**

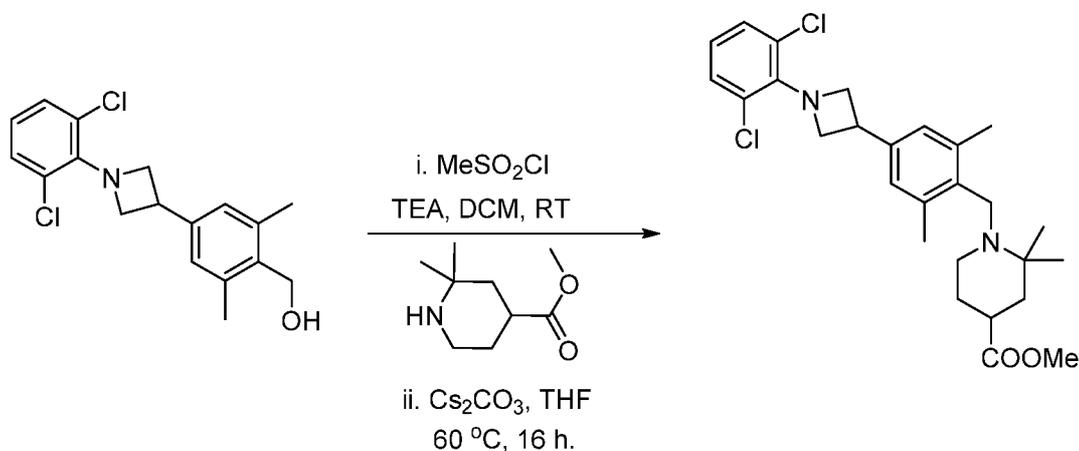


**[00559] Синтез (4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилфенил)метанола**



К ледяному раствору 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензальдегида (500 мг, 1,496 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли борогидрид натрия (85 мг, 2,244 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония, и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением (4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилфенил)метанола (220 мг, 0,654 ммоль, 43,7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 336,0 [M+H]<sup>+</sup>.

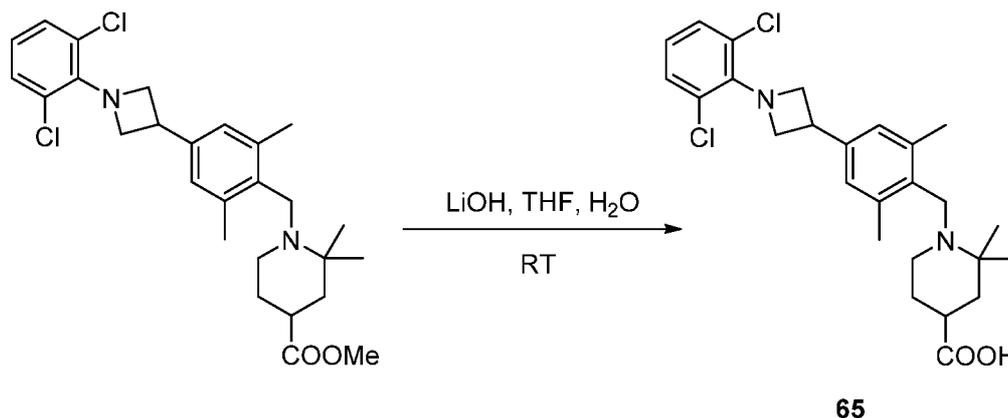
**[00560] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору (4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилфенил)метанола (150 мг, 0,446 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (67,7

мг, 0,669 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,104 мл, 1,338 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил метансульфоната. К перемешанному раствору неочищенного 4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил метансульфоната в THF (6 мл) добавляли карбонат цезия (204 мг, 0,628 ммоль) и метил 2,2-диметилпиперидин-4-карбоксилат (81 мг, 0,471 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч, и реакцию останавливали ледяной водой. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 51% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 489,3 [M+H]<sup>+</sup>.

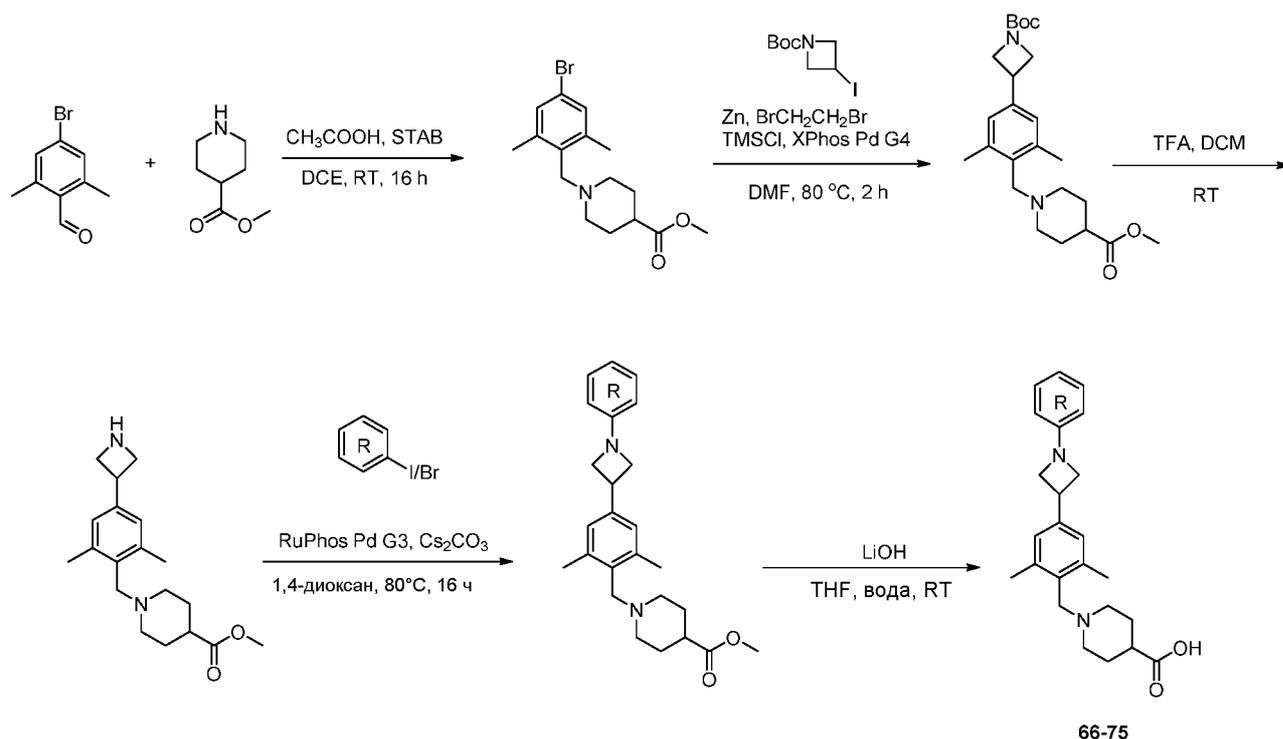
**[00561] Пример S65. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоновая кислота (65)**



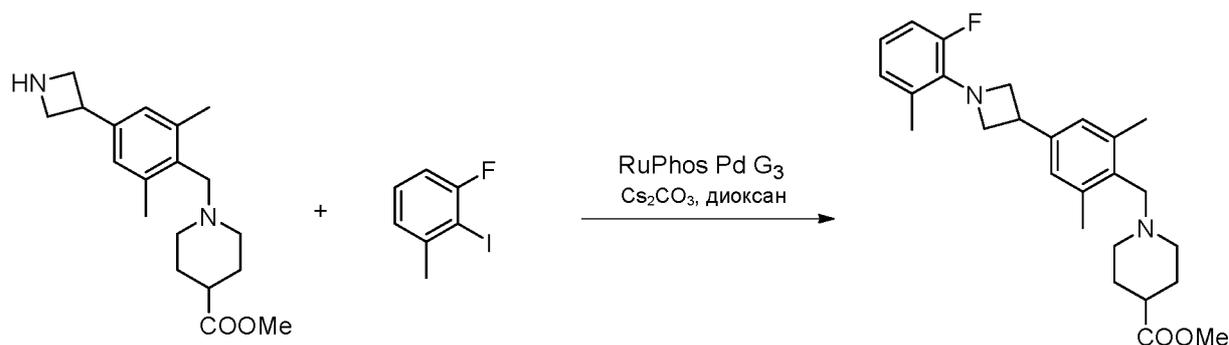
К раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,163 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH моногидрат (34,3 мг, 0,817 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли

уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-2,2-диметилпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (13 мг, 0,025 ммоль, 15,16% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,23 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,74 (t, J = 8,40 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 8,40 Гц, 2H), 4,33 (t, J = 7,02 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 9H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,43 (t, J = 13,20 Гц, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,90-1,48 (m, 1H), 1,05 (s, 3H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00562] Общий путь синтеза для Соединений 66-75**

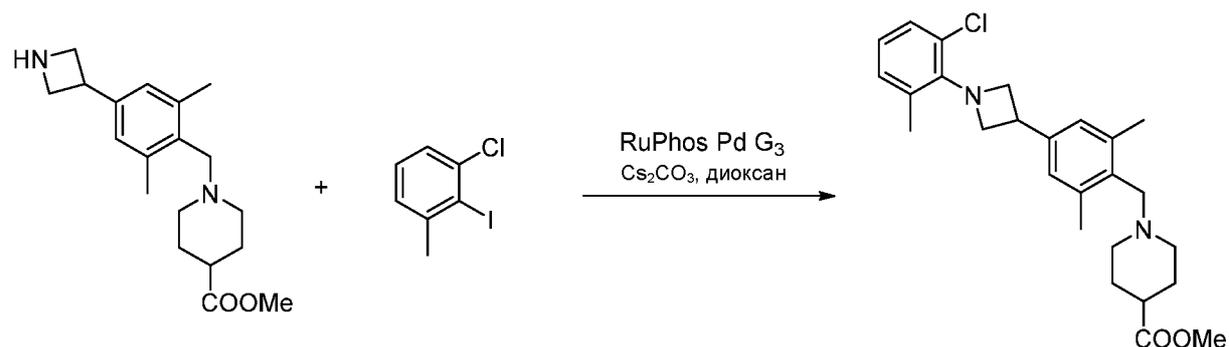


**[00563] Синтез метил 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и 1-фтор-2-иод-3-метилбензола (206 мг, 0,871 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (681 мг, 2,091 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,3 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 71% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

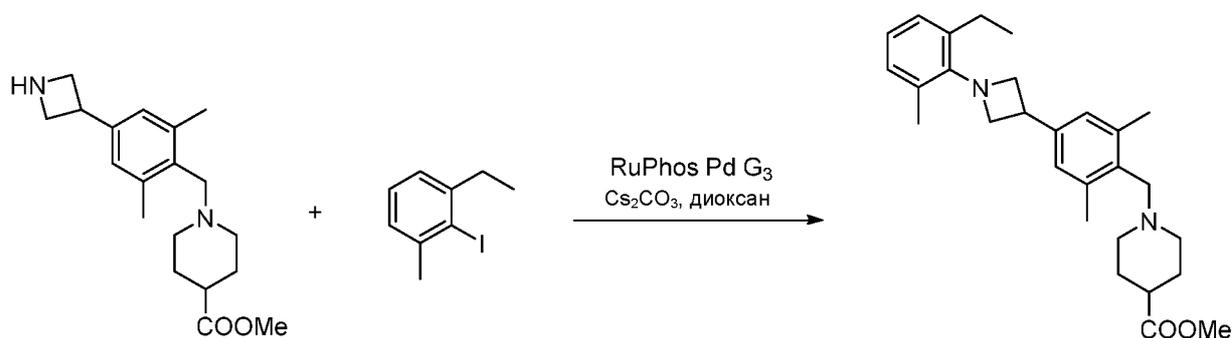
**[00564] Синтез метил 1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и 1-хлор-2-иод-3-метилбензола (220 мг, 0,871 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (681 мг, 2,091 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,3 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем

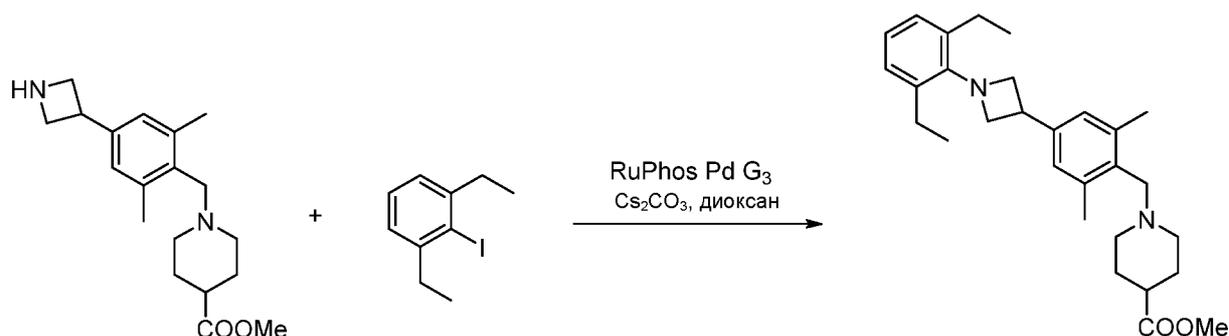
охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 69% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00565] Синтез метил 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



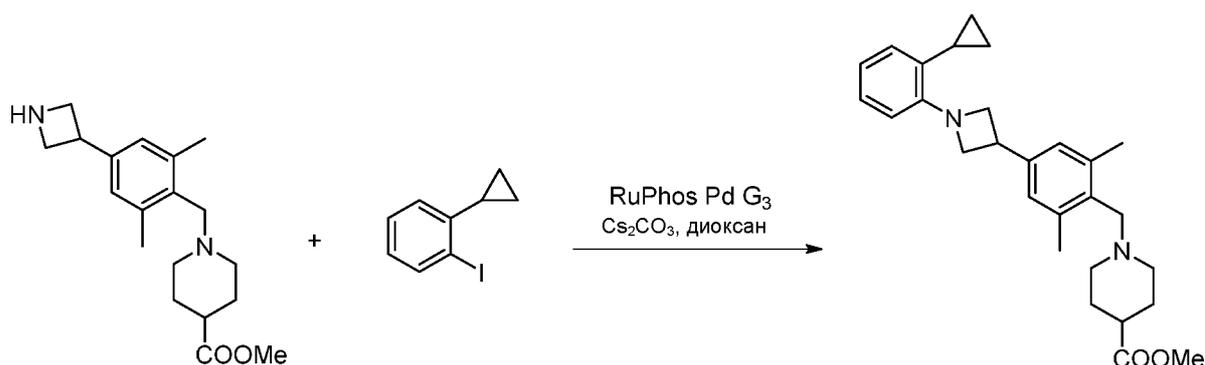
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,948 ммоль) и 1-этил-2-иод-3-метилбензола (467 мг, 1,896 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,84 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (79 мг, 0,095 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 41,0% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 435,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00566] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,580 ммоль) и 1,3-диэтил-2-иодбензола (493 мг, 1,896 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (4,74 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (132 мг, 0,158 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

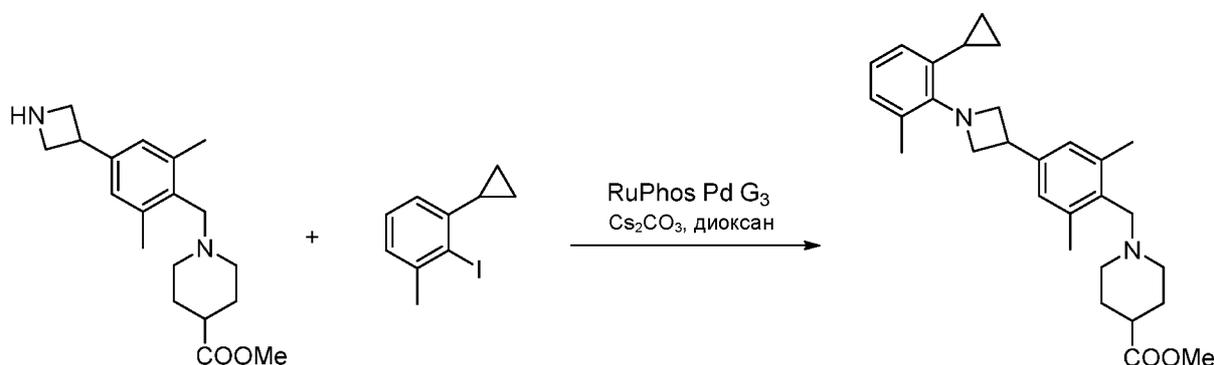
**[00567] Синтез метил 1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,162 ммоль) и 1-циклопропил-2-иодбензола (354 мг, 1,452 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (8 мл) добавляли карбонат цезия (1135 мг, 3,48 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (97 мг, 0,116 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем

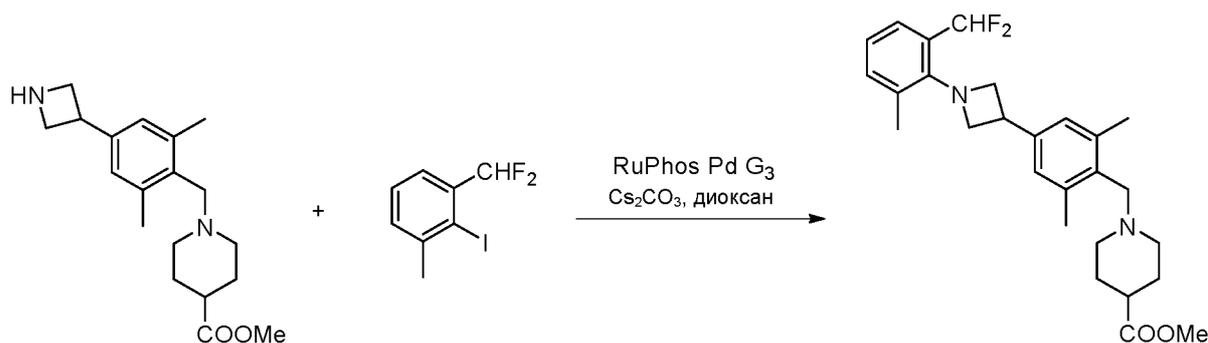
охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 5-30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 31,6% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00568] Синтез метил 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



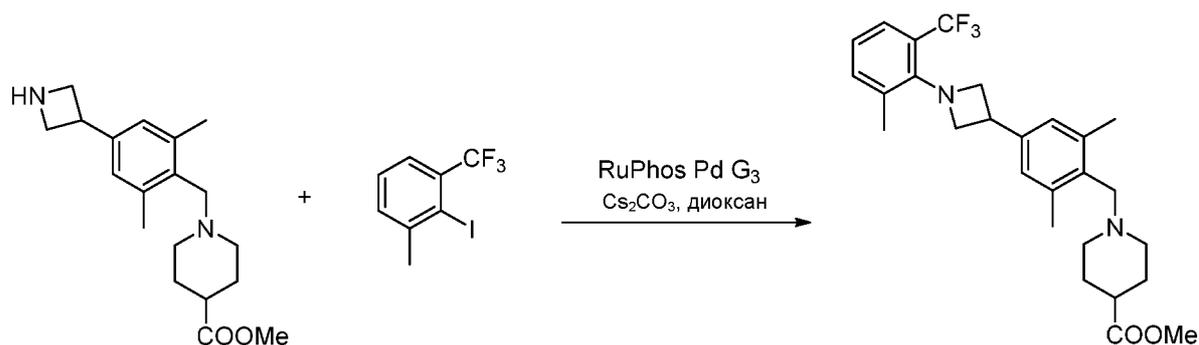
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (300 мг, 0,697 ммоль) и 1-циклопропил-2-иод-3-метилбензола (198 мг, 0,767 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (681 мг, 2,091 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (58,4 мг, 0,070 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 16% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00569] Синтез метил 1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,896 ммоль) и 2-бром-1-(дифторметил)-3-метилбензола (503 мг, 2,275 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,8 г, 5,69 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (159 мг, 0,190 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 23% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 457,3 [M+H]<sup>+</sup>.

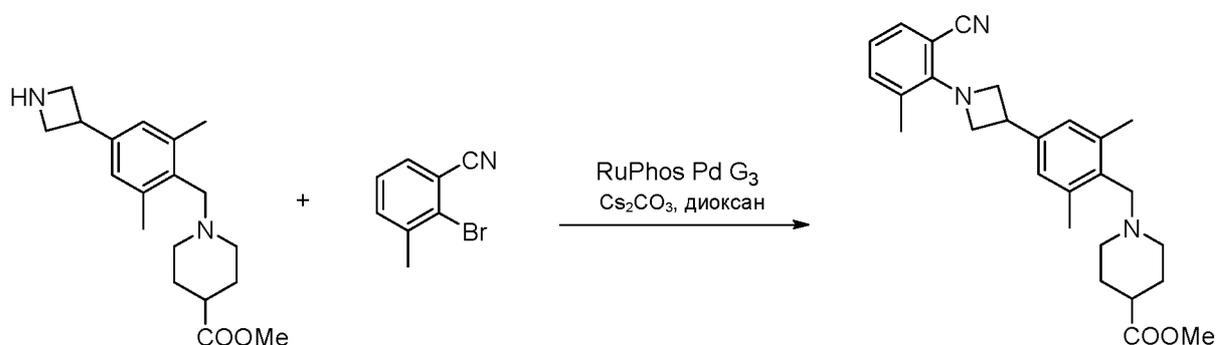
**[00570] Синтез метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,264 ммоль) и 2-иод-1-метил-3-(трифторметил)бензола (434 мг, 1,517 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1234 мг, 3,79 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль) и подвергали облучению микроволнами в течение 2 ч при 120°C. Через 2 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного

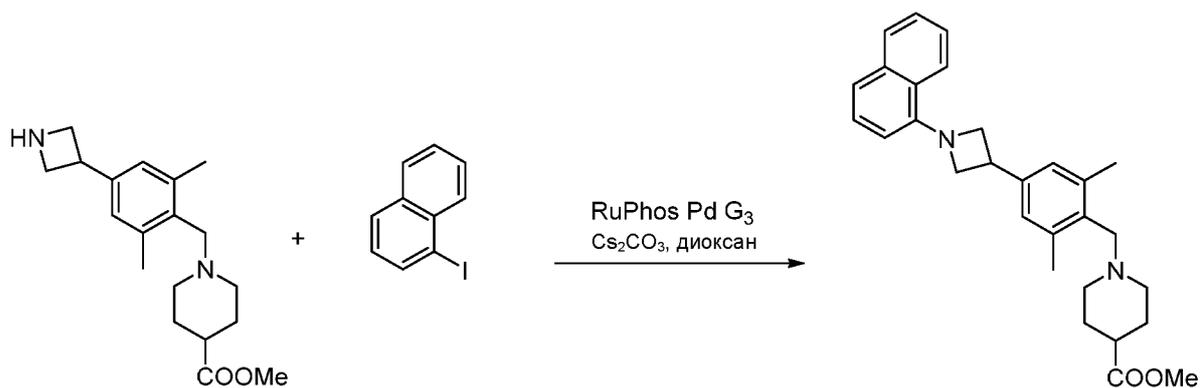
материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 13,3% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00571] Синтез метил 1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пиперидин-4-карбоксилата**



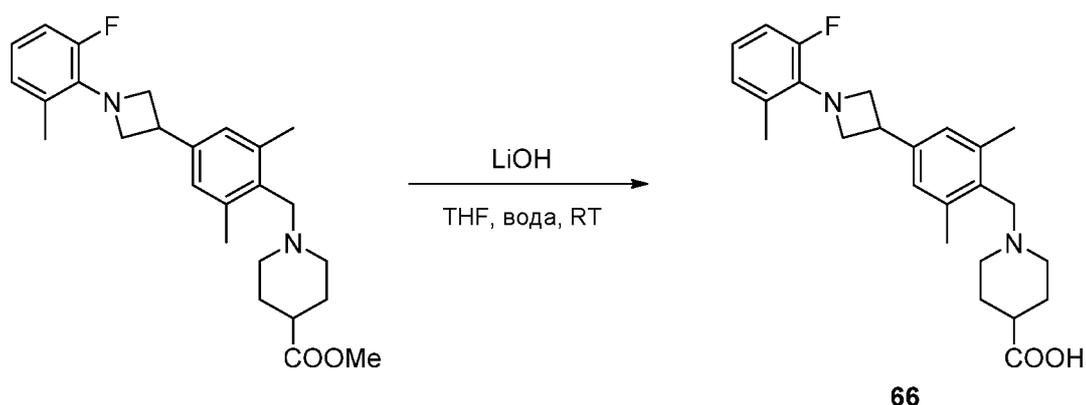
К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,948 ммоль) и 2-бром-3-метилбензонитрила (223 мг, 1,138 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (0,92 г, 2,84 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (79 мг, 0,095 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 39% выход) в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00572] Синтез метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)-пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,948 ммоль) и 1-иоднафталина (289 мг, 1,138 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (923 мг, 2,84 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (79 мг, 0,095 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,420 ммоль, 47% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 443,2 [M+H]<sup>+</sup>.

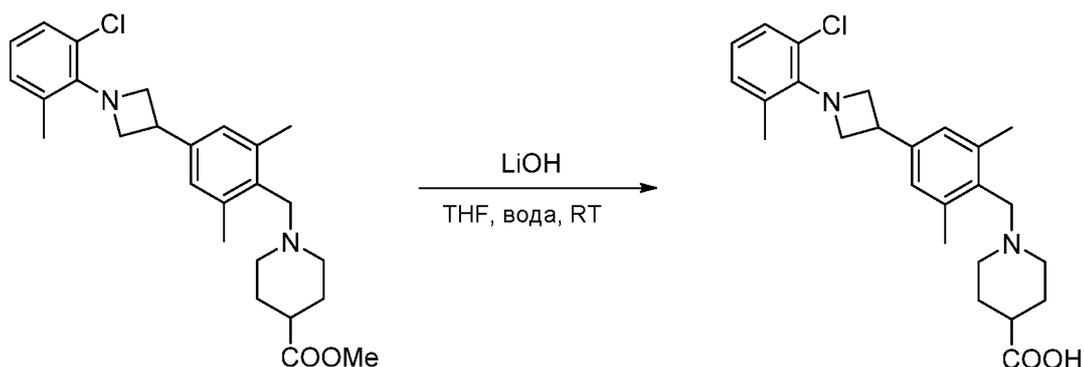
**[00573] Пример S66. 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (66)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 0,495 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (59,2 мг, 2,473 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества

концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: Zorbax C18 (50 x 21,5) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-фтор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (55 мг, 0,130 ммоль, 26,4% выход, 97,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,19 (s, 2H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,68-6,71 (m, 1H), 4,53-4,58 (m, 2H), 4,12-4,17 (m, 4H), 3,77-3,80 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,36-2,39 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00574] Пример S67. 1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (67)**

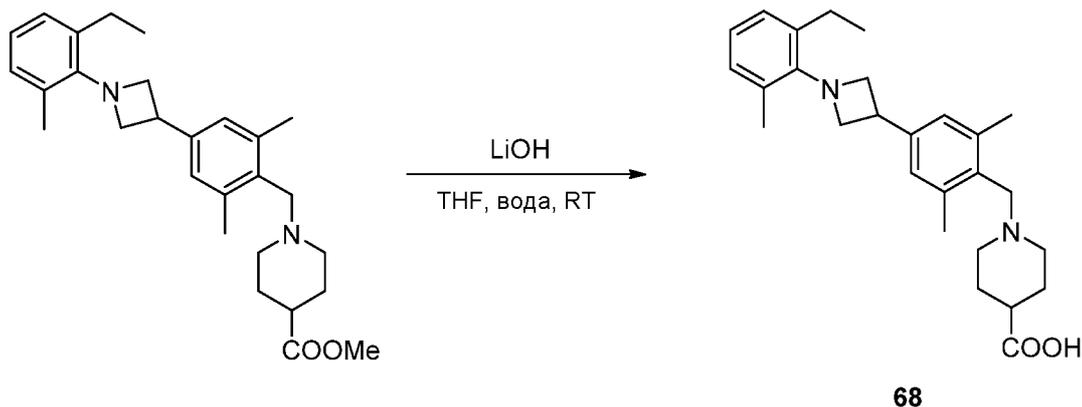


**67**

К раствору метил 1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 0,476 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (57,0 мг, 2,381 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: Zorbax C18 (50 x 21,5) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-хлор-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

(75 мг, 0,175 ммоль, 36,7% выход, 99,5% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD); 7,22 (s, 2H), 7,08 (dd,  $J = 0,80, 7,80$  Гц, 1H), 6,98 (dd,  $J = 0,80, 7,60$  Гц, 1H), 6,72 (t,  $J = 7,60$  Гц, 1H), 4,68-4,72 (m, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 5H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

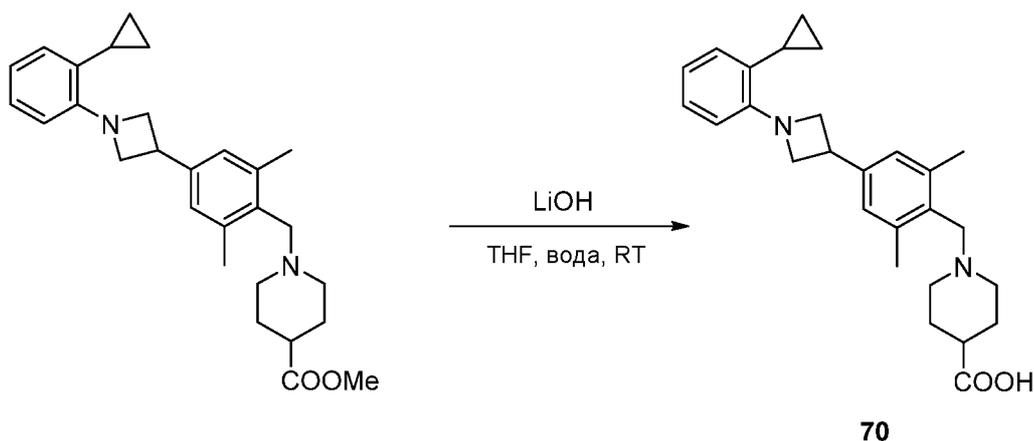
**[00575] Пример S68. 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (68)**



К раствору метил 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,368 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (26,4 мг, 1,104 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка-1: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-этил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (90,2 мг, 0,180 ммоль, 49,0% выход, 93,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,26 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,76-6,80 (m, 1H), 4,45-4,75 (m, 2H), 4,04-4,20 (m, 4H), 3,76-3,80 (m, 1H), 2,71-2,99 (m, 4H), 2,48 (m, 8H), 2,38 (m, 4H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,20-1,24 (m, 3H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 421,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

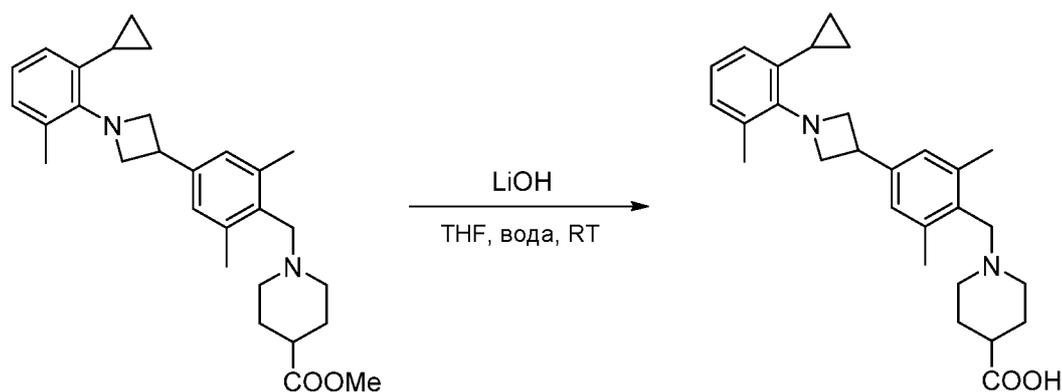
**[00576] Пример S69. 1-(4-(1-(2,6-диэтилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (69)**





К раствору метил 1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,370 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH моногидрат (46,6 мг, 1,110 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-циклопропилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (62 мг, 0,133 ммоль, 35,8% выход, 99,3% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,21 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,60 Гц, 1H), 6,77 (dt, J = 1,20, 10,27 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 0,80, 8,00 Гц, 1H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,00-2,04 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.

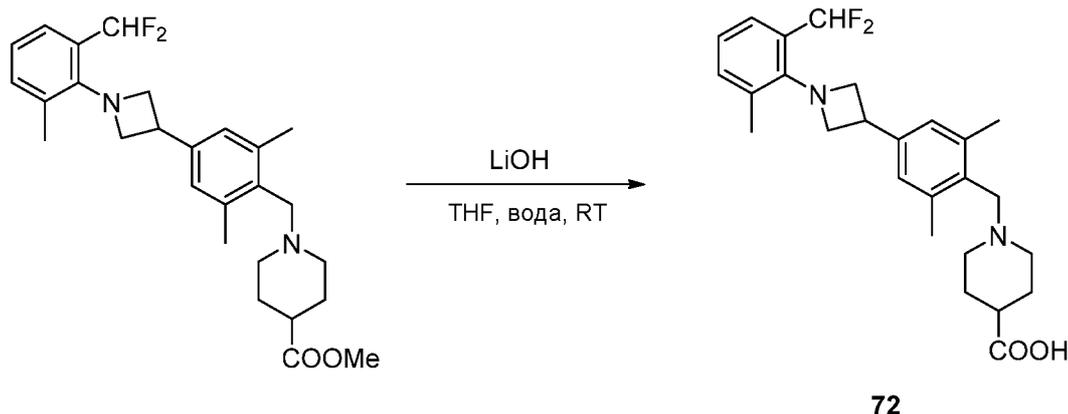
**[00578] Пример S71. 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (71)**



71

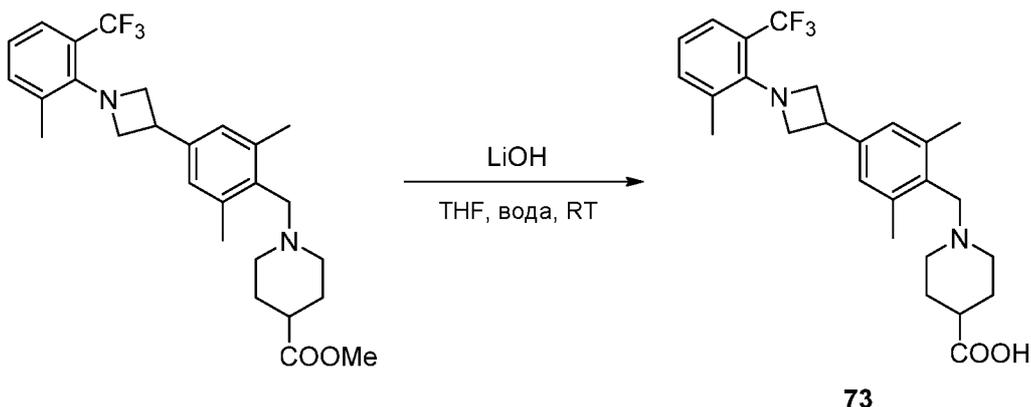
К раствору метил 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 0,112 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH (14,09 мг, 0,336 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-циклопропил-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (4,50 мг, 9,06 мкмоль, 8,09% выход, 96,3% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,22 (s, 2H),  $\delta$  6,90-6,86 (m, 2H),  $\delta$  6,70-6,66 (m, 1H),  $\delta$  4,71-4,67 (m, 2H),  $\delta$  4,21-4,17 (m, 4H),  $\delta$  2,95 (bs, 2H),  $\delta$  2,46 (s, 8H),  $\delta$  2,31 (s, 3H),  $\delta$  2,09-2,01 (m, 4H),  $\delta$  1,88 (bs, 2H),  $\delta$  0,91-0,88 (m, 2H),  $\delta$  0,39-0,11 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00579] Пример S72. 1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметил-бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (72)**



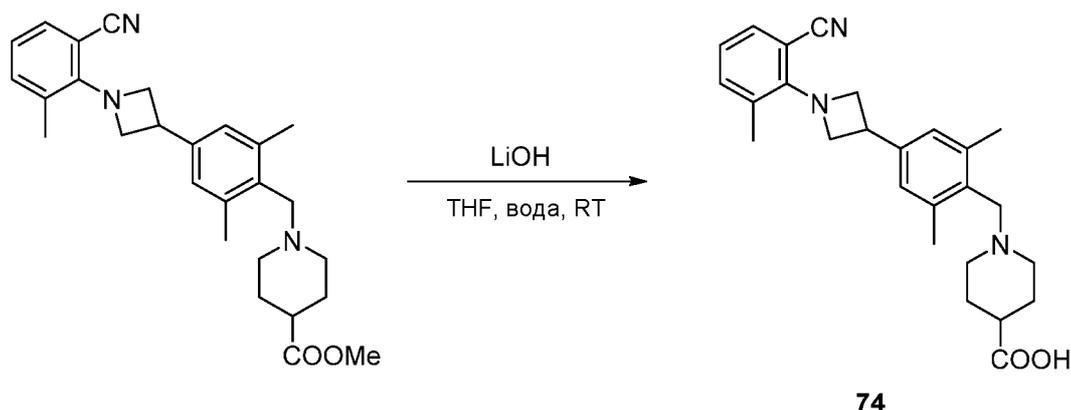
К раствору метил 1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,438 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (31,5 мг, 1,314 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (23,2 мг, 0,044 ммоль, 10,10% выход, 93,6% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,19-7,24 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,82-3,89 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,44 (m, 4H), 2,03-2,08 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H) (3H сливались с сигналами растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 443,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00580] Пример S73. 1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)-бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (73)**



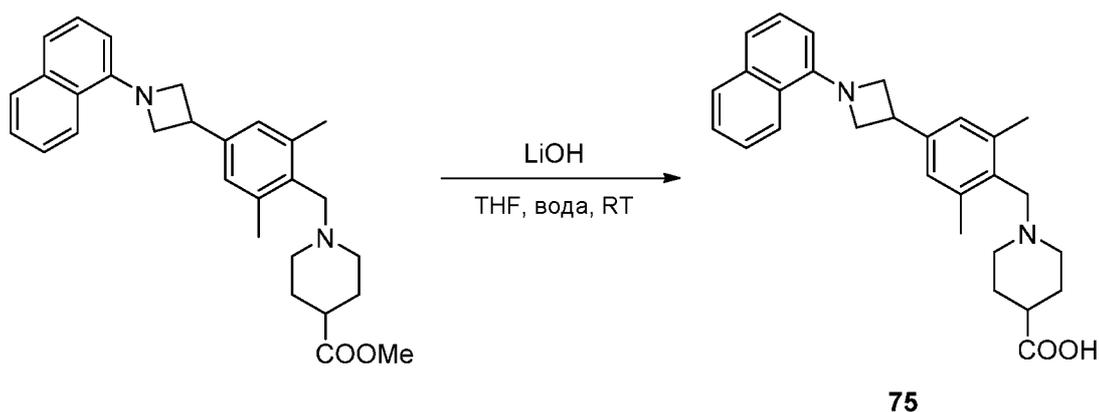
К раствору метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,169 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (12,11 мг, 0,506 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2,6-диметил-4-(1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (37,3 мг, 0,073 ммоль, 43,6% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,42-7,44 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,06-4,09 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,42-2,50 (m, 10H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H) (2H сливались с пиками растворителя). ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00581] Пример S74. 1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (74)**



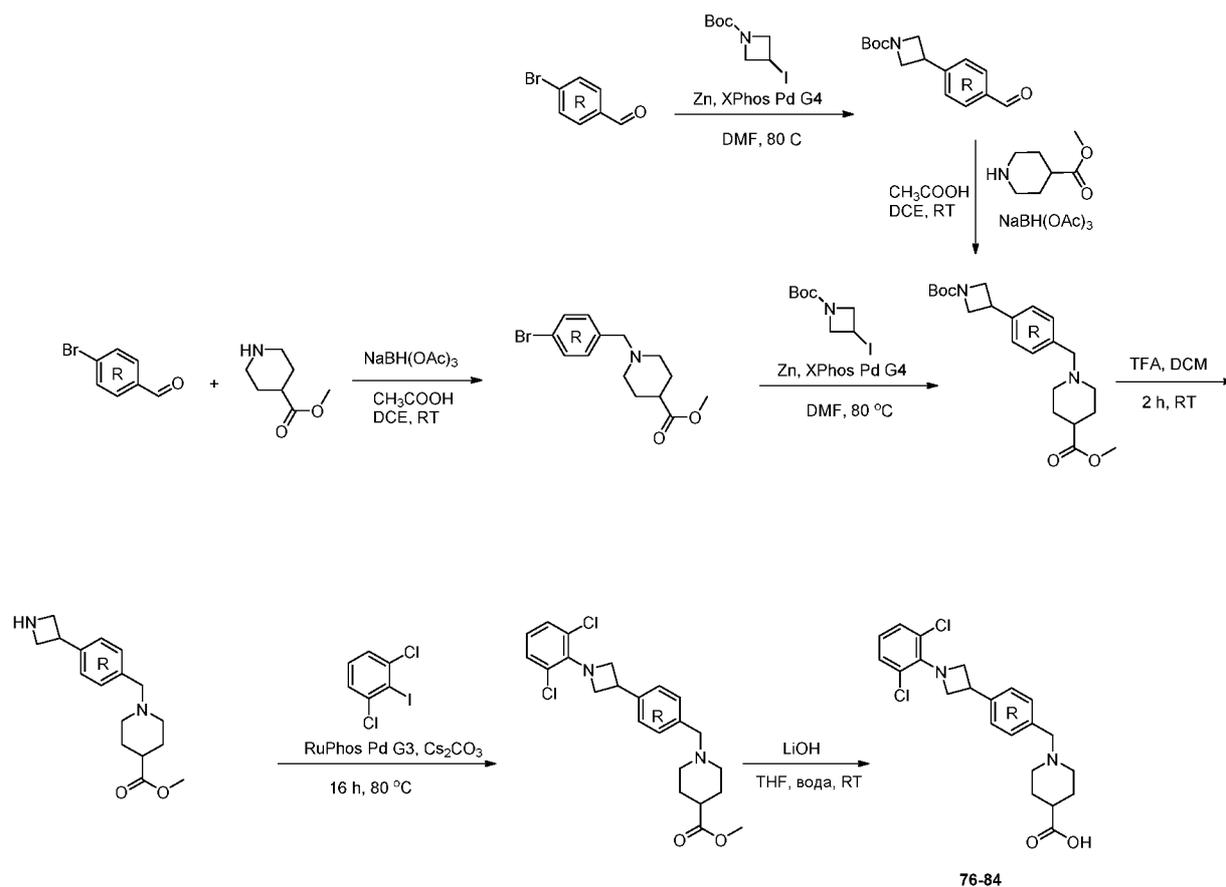
К раствору метил 1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,371 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (26,6 мг, 1,112 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2-циано-6-метилфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (70,4 мг, 0,152 ммоль, 40,9% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,31-7,33 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,78-4,82 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,82-3,86 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,42-2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,03-2,06 (m, 2H), 1,89 (s, 2H) (2H сливаются с сигналом растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00582] Пример S75. 1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота (75)**

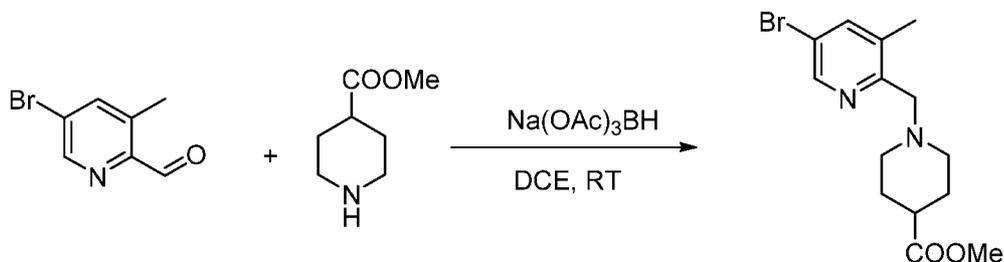


К раствору метил 1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,452 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (32,5 мг, 1,356 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода: ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2,6-диметил-4-(1-(нафталин-1-ил)азетидин-3-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (102,8 мг, 0,216 ммоль, 47,8% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,02-8,04 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 4H), 3,98-4,00 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 2,02-2,05 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H) (2H сливаются с сигналом растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 429,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00583]    Общий путь синтеза для Соединений 76-84**



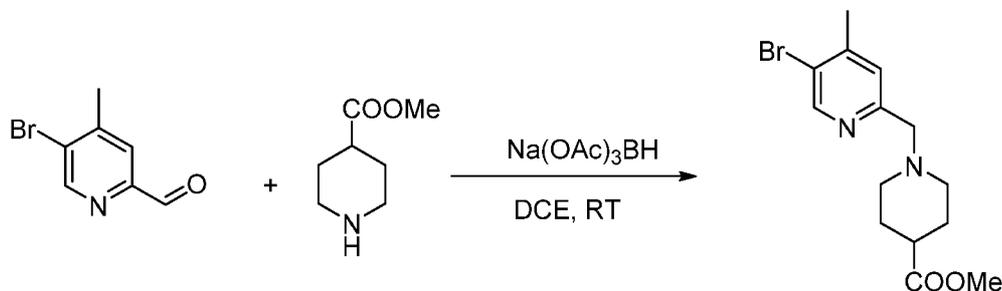
**[00584] Синтез метил 1-((5-бром-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 5-бром-3-метилпиридинальдегида (1,0 г, 5,00 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,074 г, 7,50 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,029 мл, 0,500 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,589 г, 7,50 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с

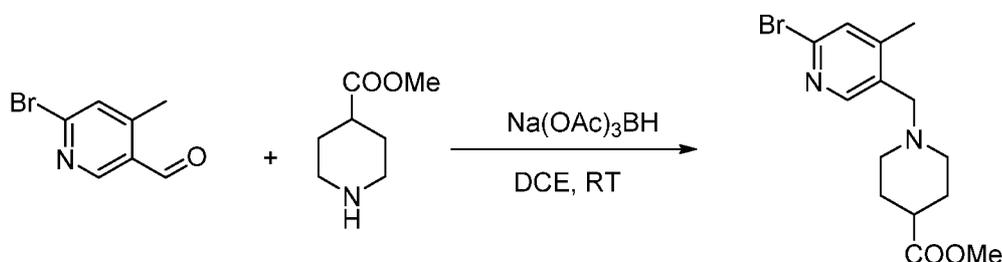
получением метил 1-((5-бром-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,52 г, 4,56 ммоль, 92% выход). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 326,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00585] Синтез метил 1-((5-бром-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 5-бром-4-метилпиридинальдегида (1,0 г, 5,00 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,074 г, 7,50 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,029 мл, 0,500 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,589 г, 7,50 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-бром-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,54 г, 94% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 326,9 [M+H]<sup>+</sup>.

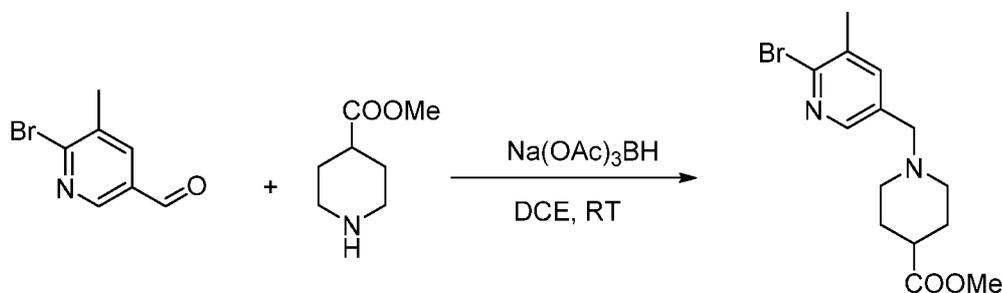
**[00586] Синтез метил 1-((6-бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 6-бром-4-метилникотинальдегида (1,0 г, 5,00 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,074 г, 7,50 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,029 мл, 0,500 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,589 г, 7,50 ммоль) добавляли при

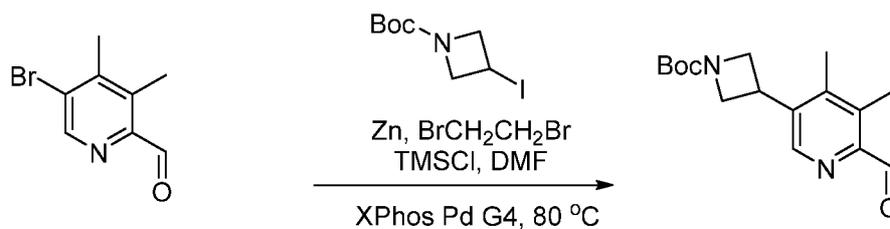
температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,56 г, 95% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 327,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00587] Синтез метил 1-((6-бром-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



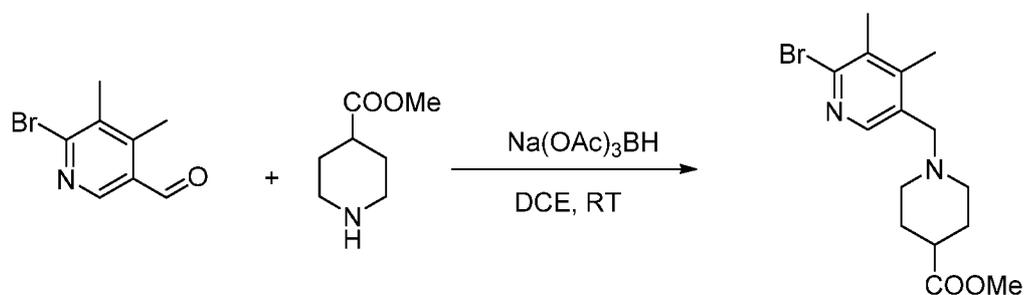
К перемешанному раствору 6-бром-5-метилникотинальдегида (1,0 г, 5,00 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (1,074 г, 7,50 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,029 мл, 0,500 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,589 г, 7,50 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-бром-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,46 г, 89% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 329,0  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**[00588] Синтез трет-бутил 3-(6-формил-4,5-диметилпиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (1527 мг, 23,36 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,020 мл, 0,234 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,030 мл, 0,234 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2645 мг, 9,34 ммоль) в 2 мл безводного DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением 5-бром-3,4-диметилпиколинальдегида (500 мг, 2,336 ммоль) и XPhos Pd G4 (201 мг, 0,234 ммоль) в 2 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(6-формил-4,5-диметилпиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,25 г, 36% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 291,2 [M+H]<sup>+</sup>.

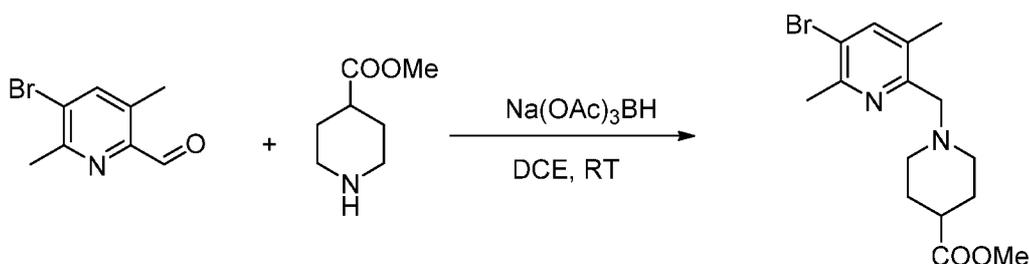
**[00589] Синтез метил 1-((6-бром-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 6-бром-4,5-диметилпиколинальдегида (750 мг, 3,50 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (753 мг, 5,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,040 мл, 0,701 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной

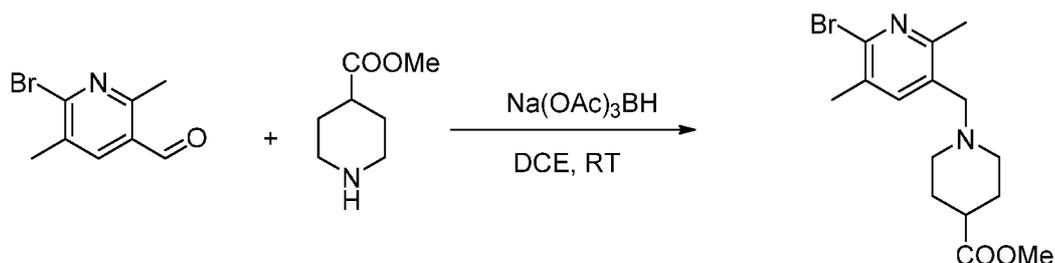
температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (1114 мг, 5,26 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-бром-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 67% выход) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 343,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00590] Синтез метил 1-((5-бром-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



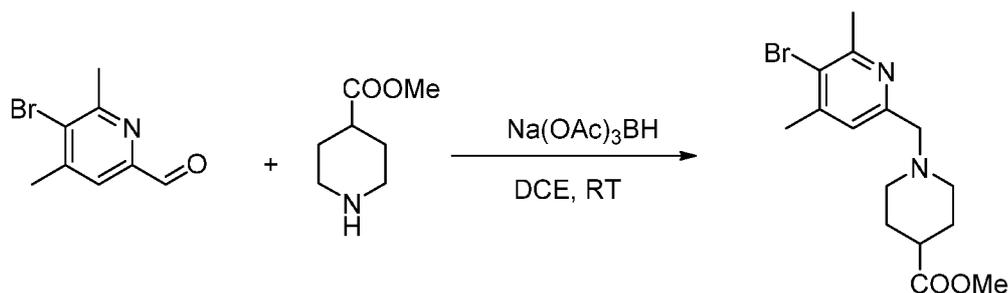
К перемешанному раствору 5-бром-3,6-диметилпиридинальдегида (700 мг, 3,27 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (468 мг, 3,27 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,187 мл, 3,27 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (1040 мг, 4,91 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-бром-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 66,9% выход) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 343,0 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00591] Синтез метил 1-((6-бром-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 6-бром-2,5-диметилникотинальдегида (0,800 г, 3,74 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (0,642 г, 4,48 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,021 мл, 0,374 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (0,792 г, 3,74 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-бром-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,071 г, 3,14 ммоль, 84% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 342,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

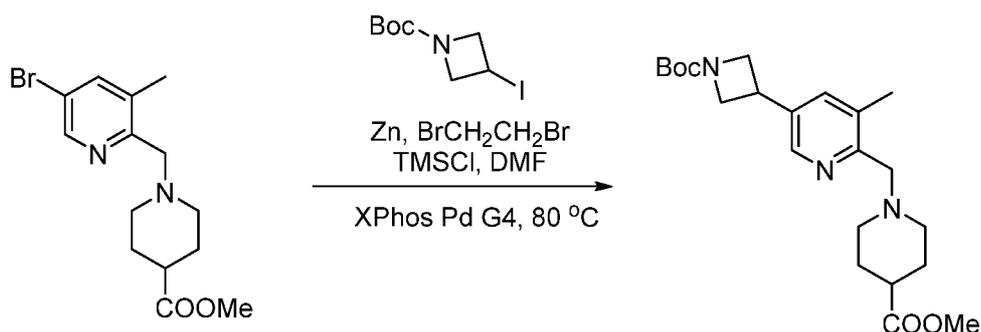
**[00592] Синтез метил 1-((5-бром-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 5-бром-4,6-диметилпиколинальдегида (1,1 г, 5,14 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (0,736 г, 5,14 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,029 мл, 0,514 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборгидрид натрия (1,634 г, 7,71 ммоль) добавляли при температуре льда, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), высушивали

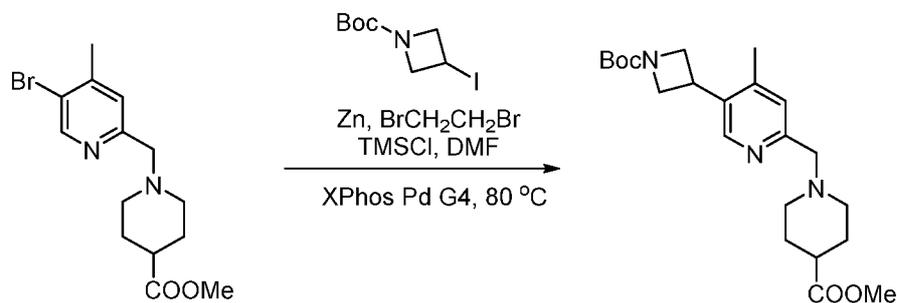
над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-бром-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 45% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 327,2  $[\text{M}-15]^+$ .

**[00593] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (4a)**



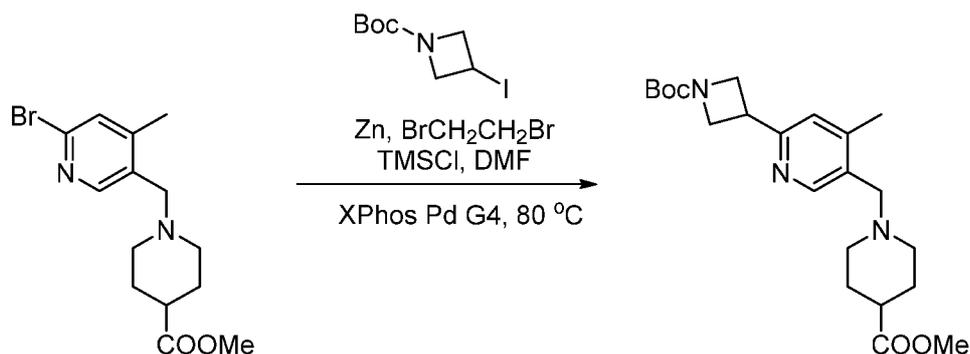
К суспензии порошкообразного активированного цинка (3,00 г, 45,8 ммоль) в безводном DMF (30 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,198 мл, 2,292 ммоль), и смесь нагревали до 75 °С. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,291 мл, 2,292 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (3,89 г, 13,75 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((5-бром-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 4,58 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,394 г, 0,458 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,50 г, 1,692 ммоль, 81% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 404,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00594] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



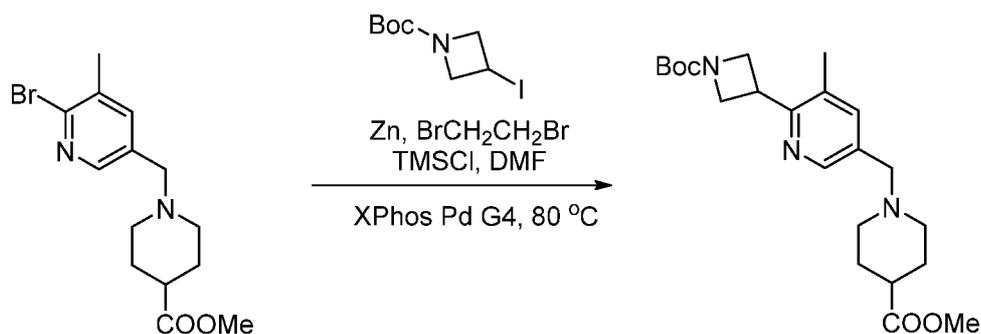
К суспензии порошкообразного активированного цинка (3,00 г, 45,8 ммоль) в безводном DMF (30 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,198 мл, 2,292 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,291 мл, 2,292 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (3,89 г, 13,75 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((5-бром-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 4,58 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,394 г, 0,458 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,6 г, 86% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00595] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



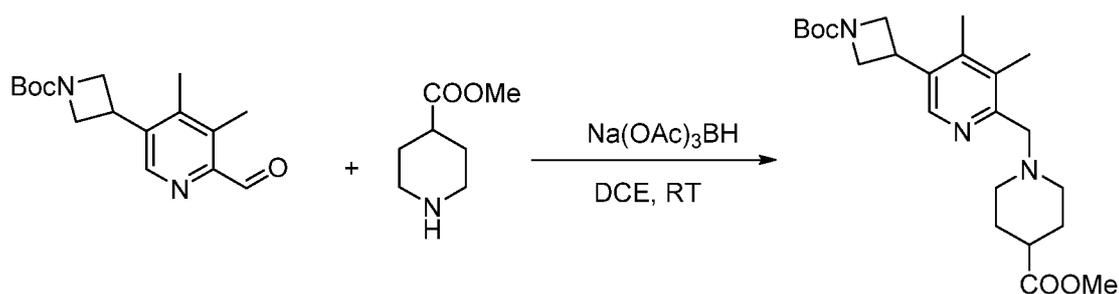
К суспензии порошкообразного активированного цинка (3,00 г, 45,8 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,026 мл, 0,306 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,039 мл, 0,306 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2,163 г, 7,64 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((6-бром-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 3,06 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,263 г, 0,306 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,9 г, 72% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00596] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



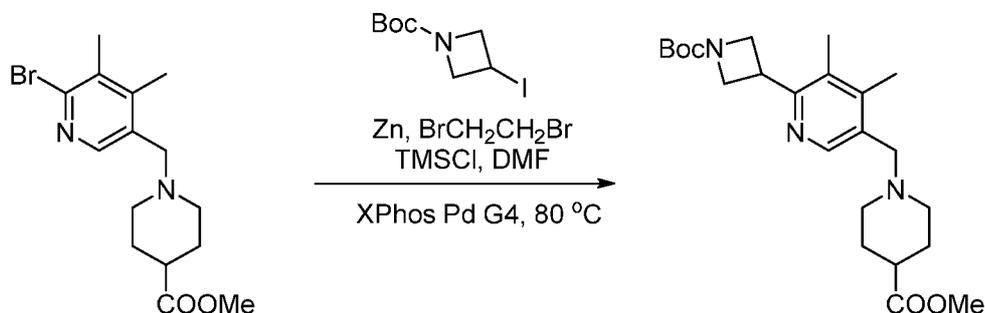
К суспензии порошкообразного активированного цинка (2,80 г, 42,8 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,185 мл, 2,139 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,272 мл, 2,139 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (3,63 г, 12,84 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((6-бром-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,4 г, 4,28 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,368 г, 0,428 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,1 г, 63% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00597] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(6-формил-4,5-диметилпиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,861 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилата (148 мг, 1,033 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли уксусную кислоту (4,93 мкл, 0,086 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Триацетоксиборогидрид натрия (182 мг, 0,861 ммоль) добавляли при температуре льда и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворители выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 55,6% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

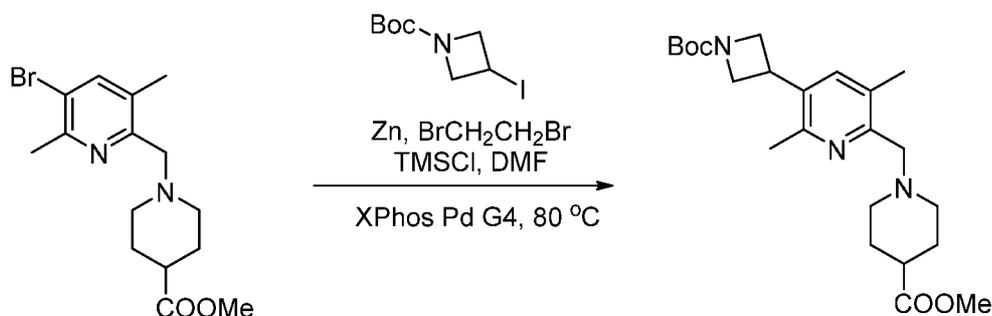
**[00598] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (1533 мг, 23,44 ммоль) в безводном DMF (15 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,020 мл, 0,234 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,030 мл, 0,234 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2655 мг, 9,38 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((6-бром-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 2,344 ммоль) и XPhos Pd G4 (202 мг, 0,234 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали

насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,85 г, 87% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

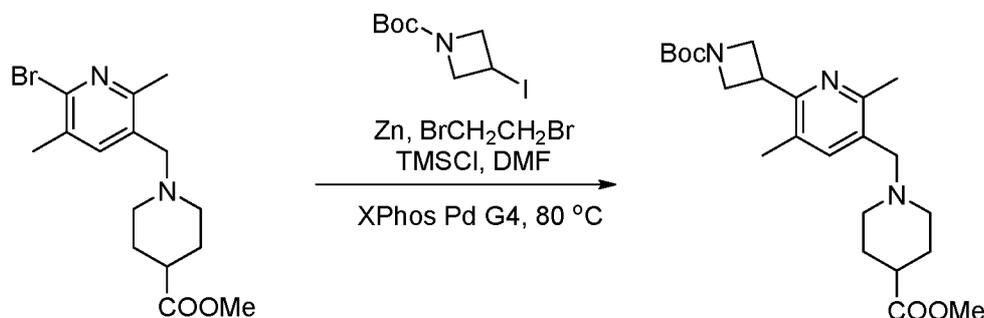
**[00599] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (1437 мг, 21,98 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,095 мл, 1,099 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,285 мл, 2,229 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (1867 мг, 6,59 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((5-бром-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 2,198 ммоль) и XPhos Pd G4 (284 мг, 0,330 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(трет-

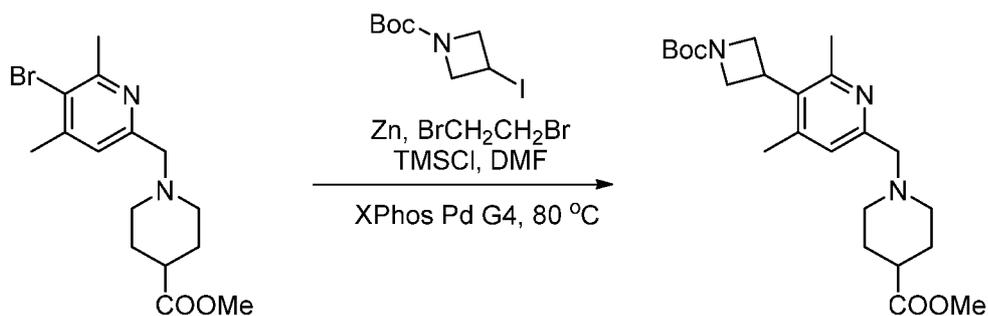
бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (850 мг, 92% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00600] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



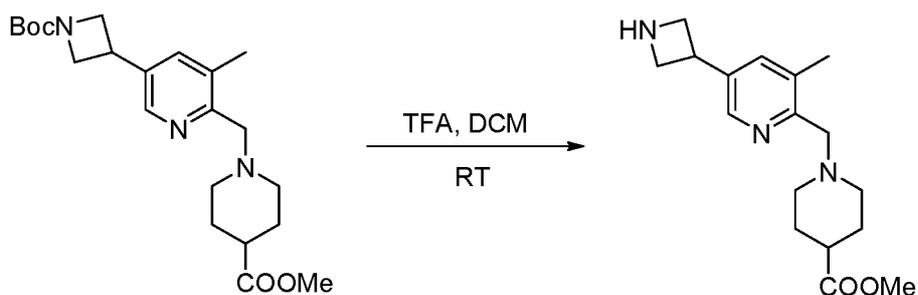
К суспензии активированного цинка (1322 мг, 20,22 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,017 мл, 0,202 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,026 мл, 0,202 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2290 мг, 8,09 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((6-бром-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (690 мг, 2,022 ммоль) и XPhos Pd G4 (174 мг, 0,202 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (420 мг, 49,7% выход) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00601] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (1,533 г, 23,44 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,020 мл, 0,234 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,030 мл, 0,234 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (2,65 г, 9,38 ммоль) в 2 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-((5-бром-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,8 г, 2,344 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,202 г, 0,234 ммоль) в 3 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,7 г, 71,5% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,2 [M+H]<sup>+</sup>.

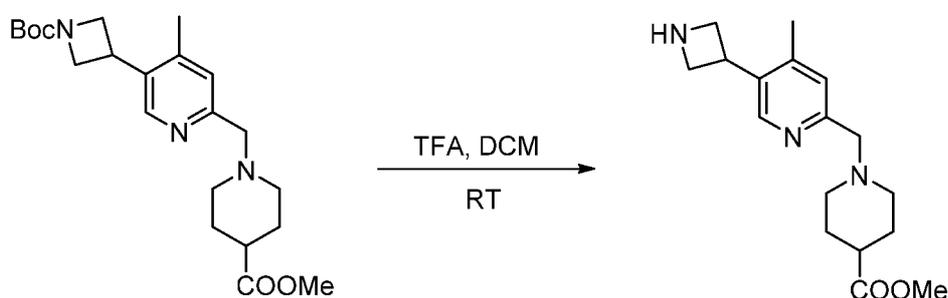
**[00602] Синтез метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 3,72 ммоль) в безводном

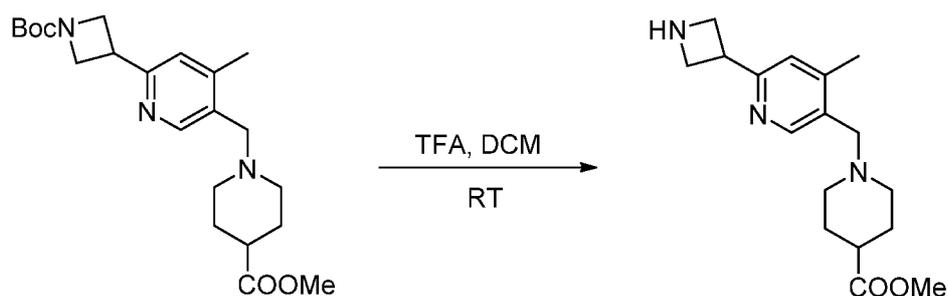
DCM (20 мл) добавляли TFA (1,422 мл, 18,59 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (1,35 г, 2,391 ммоль, 64,3% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 304,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00603] Синтез метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



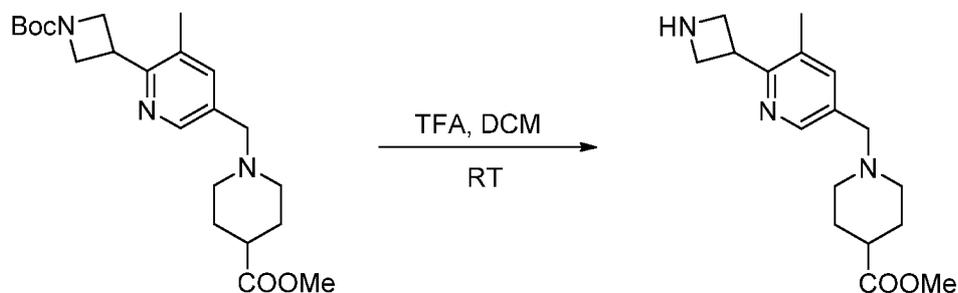
К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 3,72 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (1,422 мл, 18,59 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (1,35 г, 90% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00604] Синтез метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



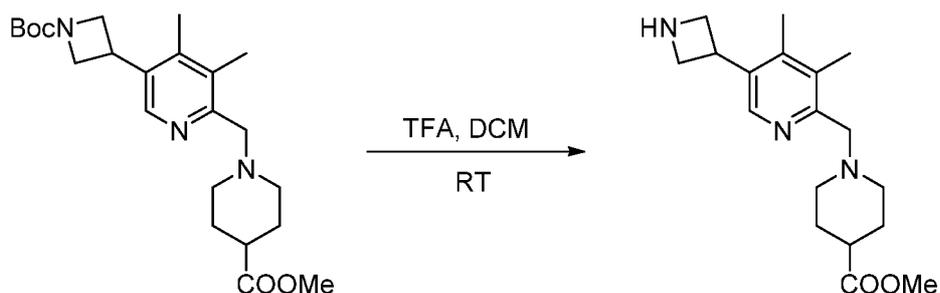
К перемешанному раствору метил 1-(((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,9 г, 2,230 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (1,031 мл, 13,38 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(((6-(азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (0,9 г, 96% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00605] Синтез метил 1-(((6-(азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



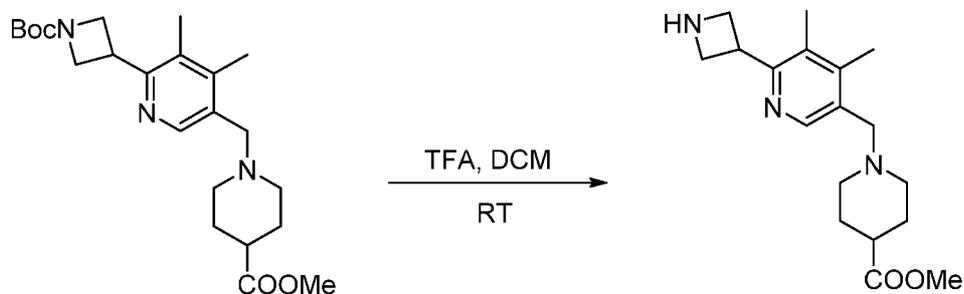
К перемешанному раствору метил 1-(((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1,1 г, 2,73 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (1,043 мл, 13,63 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(((5-(азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (0,9 г, 0,755 ммоль, 79% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00606] Синтез метил 1-(((5-(азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



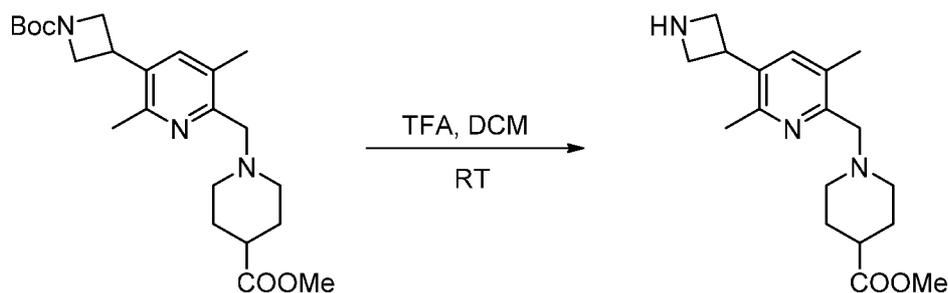
К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,479 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли TFA (0,367 мл, 4,79 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (180 мг, 87% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00607] Синтез метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



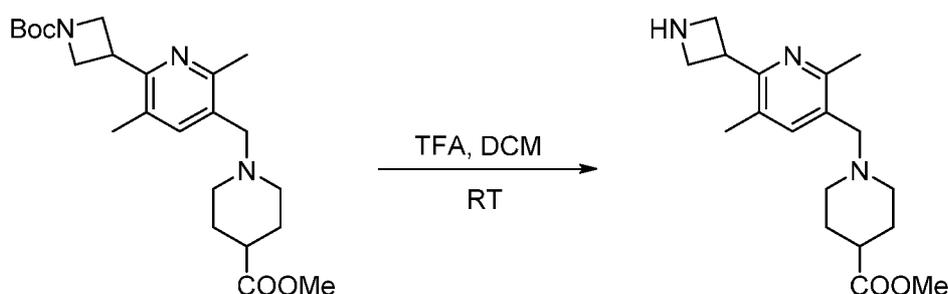
К перемешанному раствору метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,916 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (0,148 мл, 1,916 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (300 мг, 36,3% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00608] Синтез метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (850 мг, 2,036 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26,0 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 3 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (871 г, 1,020 ммоль, 99% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

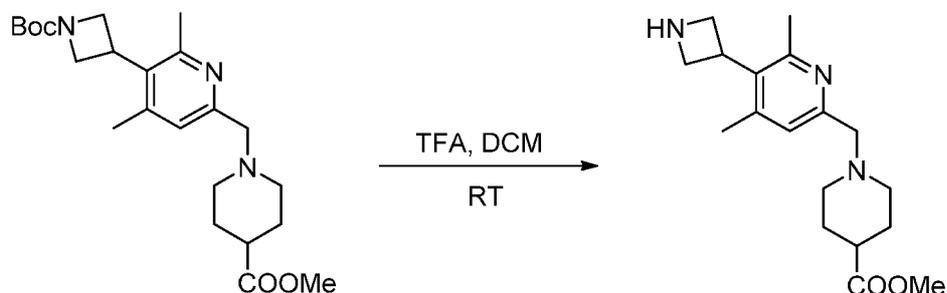
**[00609] Синтез метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил 1-((6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,197 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26,0 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 3 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль

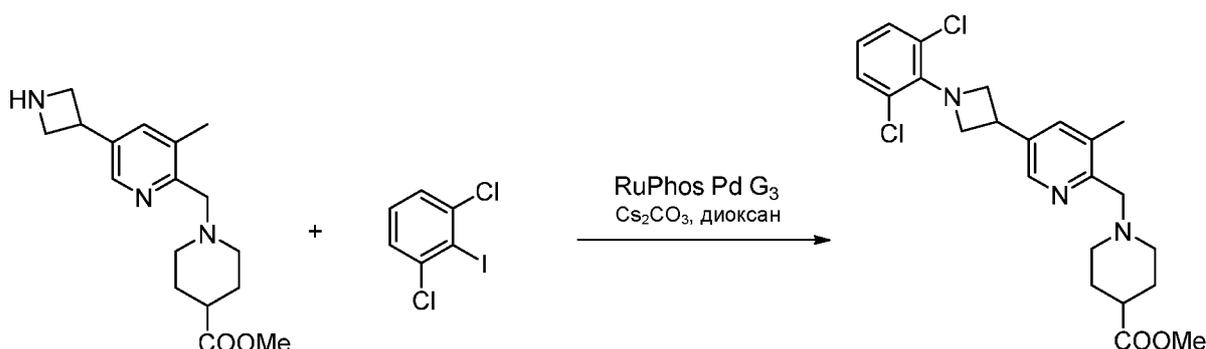
TFA (500 мг, 96% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00610] Синтез метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA**



К перемешанному раствору метил 1-((5-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,7 г, 1,676 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (0,387 мл, 5,03 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 3 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, соль TFA (0,7 г, 1,622 ммоль, 97% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 318,3 [M+2H]<sup>+</sup>.

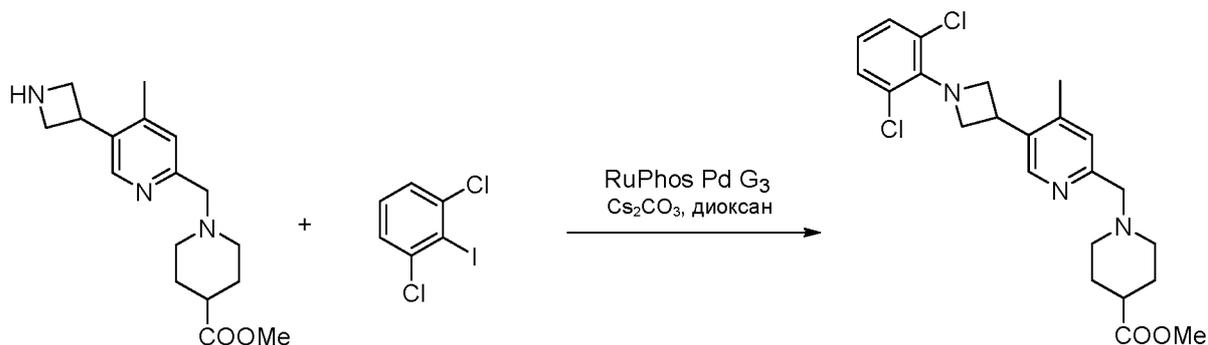
**[00611] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,198 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (490 мг, 1,797 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1171 мг, 3,59 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем

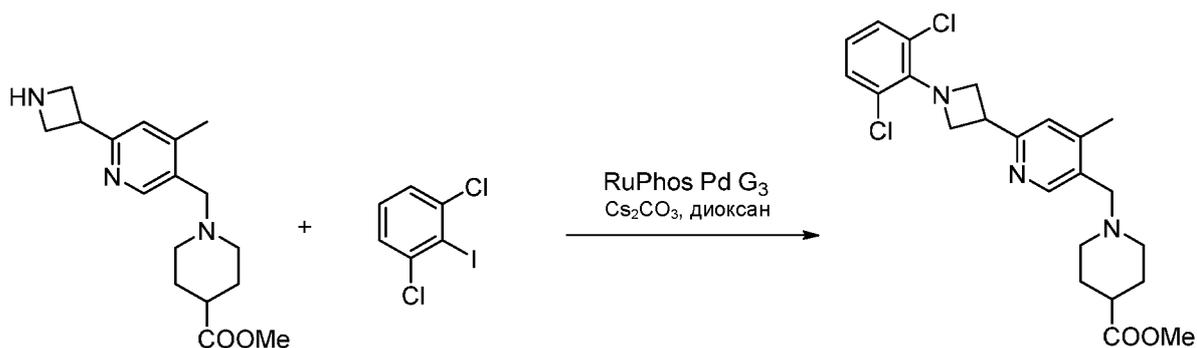
охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (210 мг, 0,378 ммоль, 31,6% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00612] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



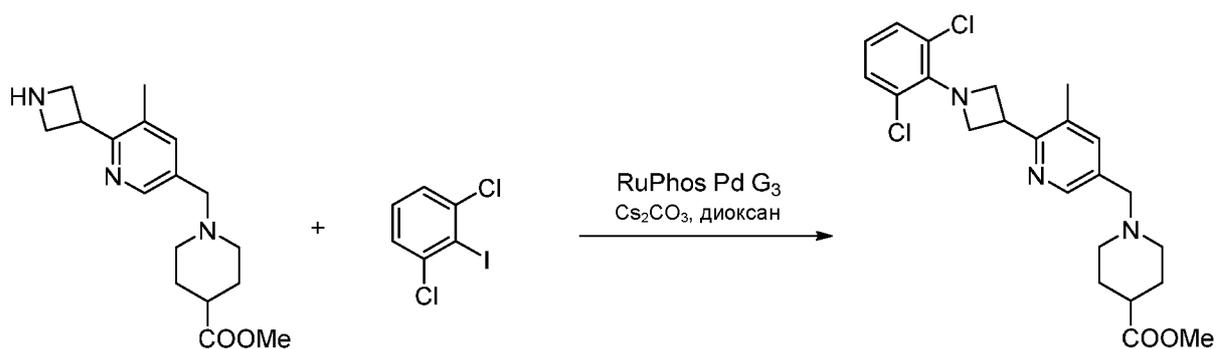
К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,198 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (490 мг, 1,797 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1171 мг, 3,59 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,225 ммоль, 35% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00613] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,198 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (392 мг, 1,437 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1366 мг, 4,19 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 32% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

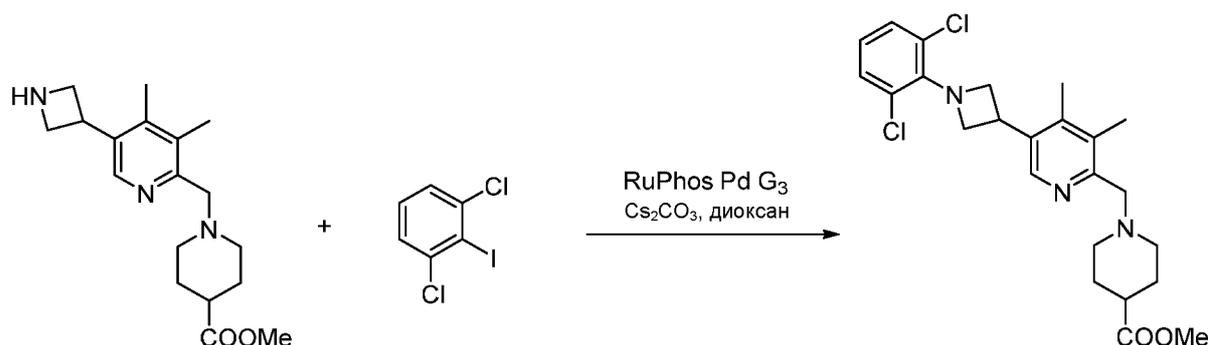
**[00614] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4-метилпиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,198 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (490 мг, 1,797 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (1171 мг, 3,59 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (100 мг, 0,120 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем

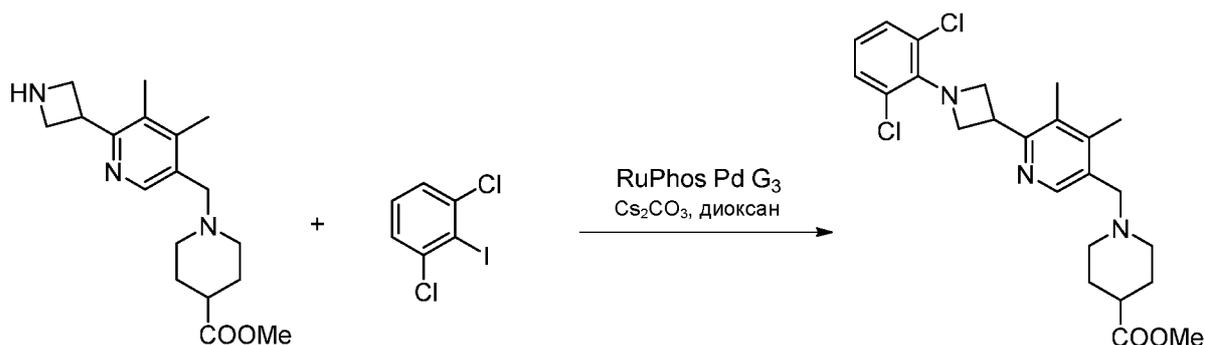
охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,399 ммоль, 34% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00615] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



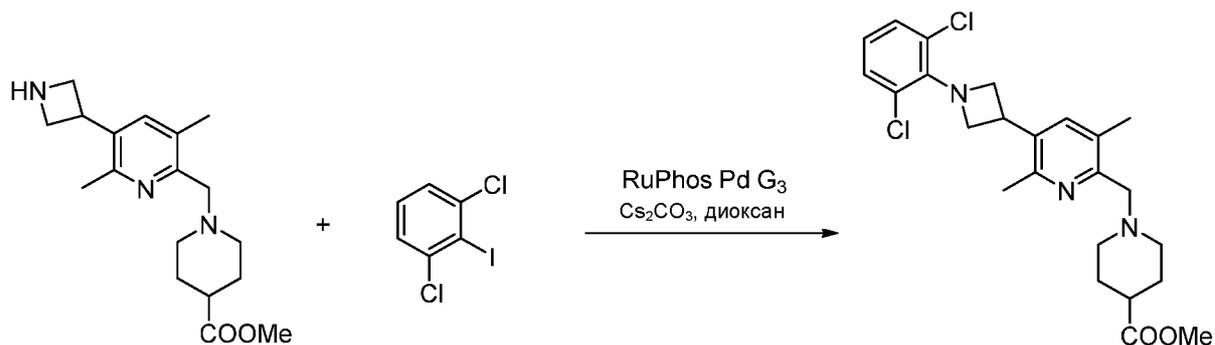
К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (114 мг, 0,275 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (83 мг, 0,302 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (269 мг, 0,825 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos-Pd-G3 (23,00 мг, 0,027 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 39% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00616] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (280 мг, 0,649 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (177 мг, 0,649 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (634 мг, 1,947 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением XphosPdG4 (55,8 мг, 0,065 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (220 мг, 17,5% выход, 24% чистота) в виде коричневой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 463,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

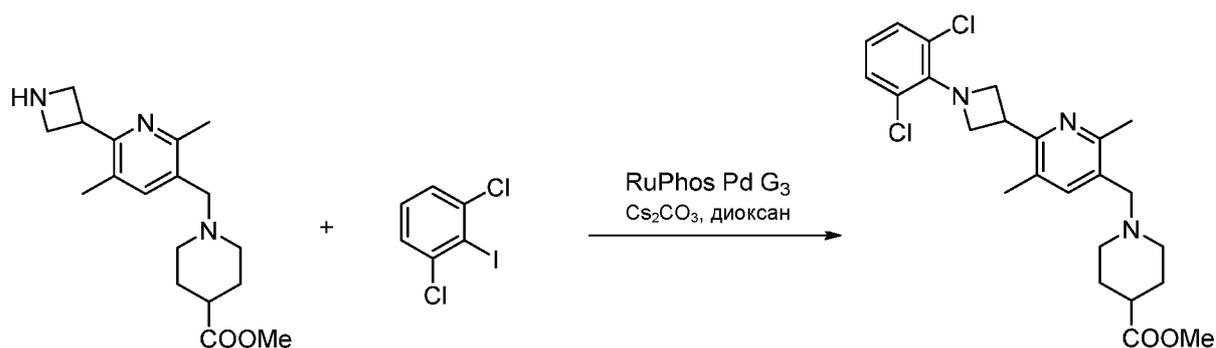
**[00617] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата, TFA (500 мг, 1,159 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (379 мг, 1,391 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (3,48 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (97 мг, 0,116 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат

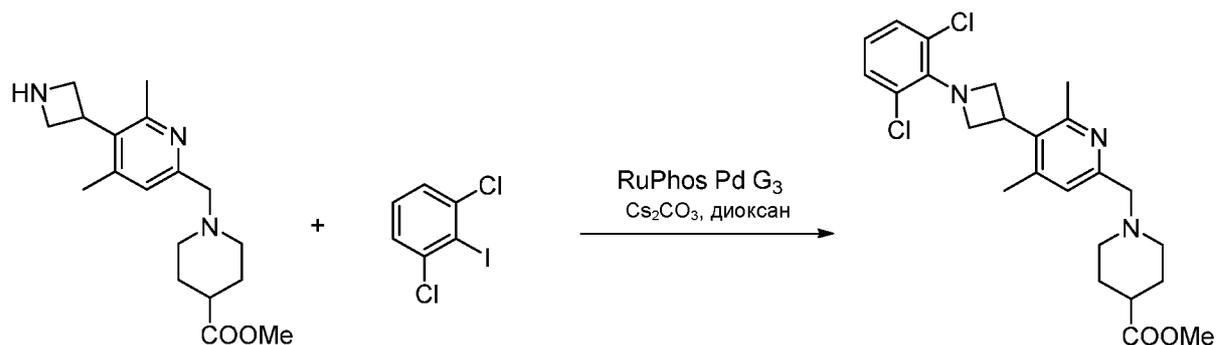
концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 38% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 463,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

**[00618] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



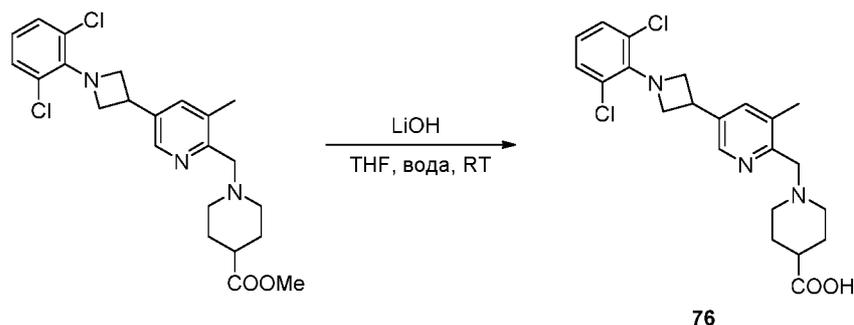
К раствору метил 1-((6-(азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (450,0 мг, 1,043 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (342 мг, 1,252 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (3,13 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (87 мг, 0,104 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 30% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00619] Синтез метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-((5-(азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (360 мг, 0,834 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (228 мг, 0,834 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (816 мг, 2,503 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (69,8 мг, 0,083 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 12 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметил-пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 46% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 461,8 [M+H]<sup>+</sup>.

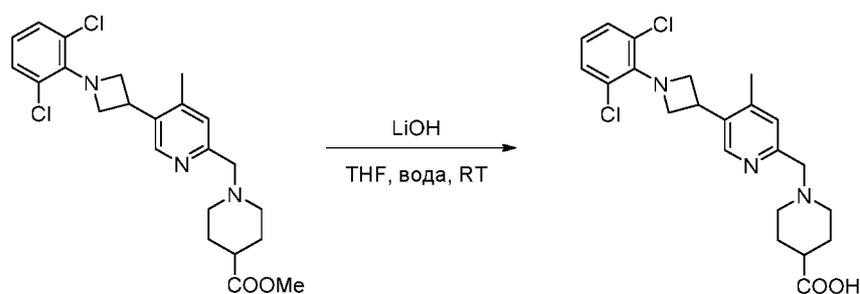
**[00620] Пример S76. 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (76)**



К раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,446 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (56,1 мг, 1,338 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Sunfire C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (50 мг, 0,103 ммоль, 23,12% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,17 (bs, 1H), 8,28 (d, J = 2,40

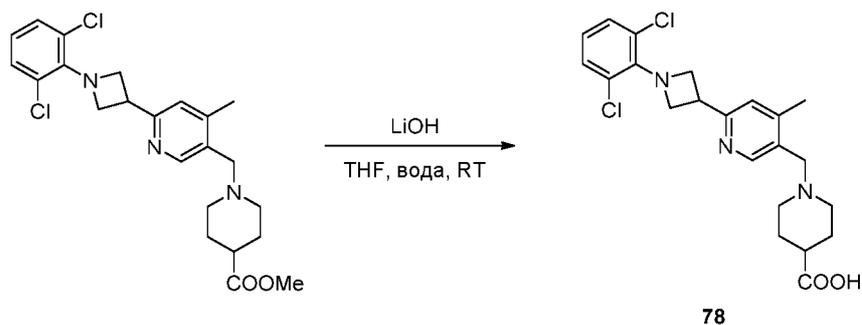
Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,00 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,60 Гц, 2H), 6,76 (t, J = 7,60 Гц, 1H), 4,82 (t, J = 8,40 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 7,02 Гц, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,72 (d, J = 11,20 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,04 (t, J = 9,60 Гц, 2H), 1,75 (d, J = 13,20 Гц, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00621] Пример S77. 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (77)**



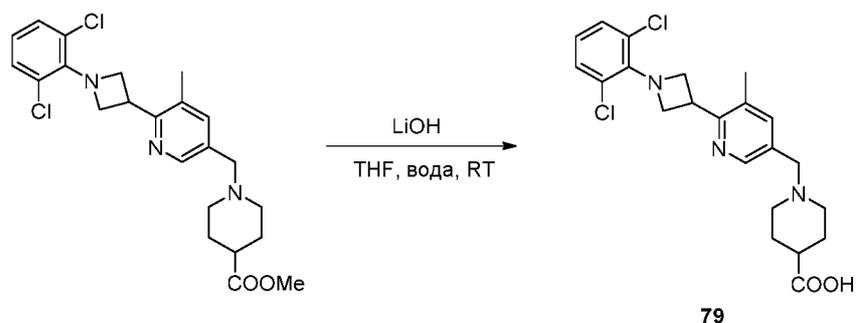
К раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, 0,357 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (44,9 мг, 1,071 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Luna C18 (250 x 21,2) мм, 10 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, ацетатная соль (32 мг, 0,063 ммоль, 17,70% выход, 97,3% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 3H), 6,76 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 8,00 Гц, 2H), 4,42 (t, J = 8,00 Гц, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,72 (d, J = 12,00 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (t, J = 10,00 Гц, 2H), 1,77 (d, J = 10,80 Гц, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00622] Пример S78. 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (78)**



К раствору метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,401 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (50,5 мг, 1,204 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка: Xbridge C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (40 мг, 0,083 ммоль, 20,67% выход, 99,6% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,41 (s, 1H),  $\delta$  7,39 (s, 1H),  $\delta$  7,19-7,17 (d,  $J$  = 8 Гц, 2H),  $\delta$  6,72-6,69 (t,  $J$  = 7,6 Гц, 1H),  $\delta$  4,89-4,87 (m, 2H),  $\delta$  4,61-4,57 (m, 2H),  $\delta$  3,94-3,90 (m, 1H),  $\delta$  3,89-3,86 (m, 2H),  $\delta$  3,11-3,08 (m, 2H),  $\delta$  2,55-2,48 (m, 5H),  $\delta$  2,40-2,34 (m, 1H),  $\delta$  2,00-1,96 (m, 2H),  $\delta$  1,83-1,74 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 434,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

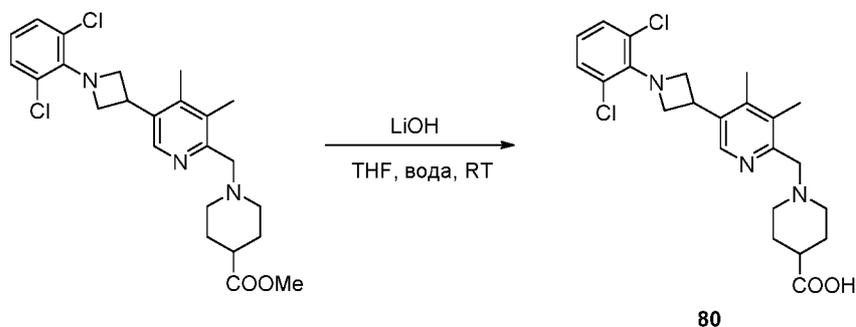
**[00623] Пример S79. Синтез 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (79)**



К раствору метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,401 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл)

добавляли LiOH (50,5 мг, 1,204 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:10:40), колонка-1: Zorbax C18 (50 x 21,5) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 5 mM формиата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (107 мг, 0,222 ммоль, 55,3% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,17 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 1,60 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,60 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,72 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,81 (t, J = 8,00 Гц, 2H), 4,59 (t, J = 8,00 Гц, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,97 (t, J = 9,20 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 10,80 Гц, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

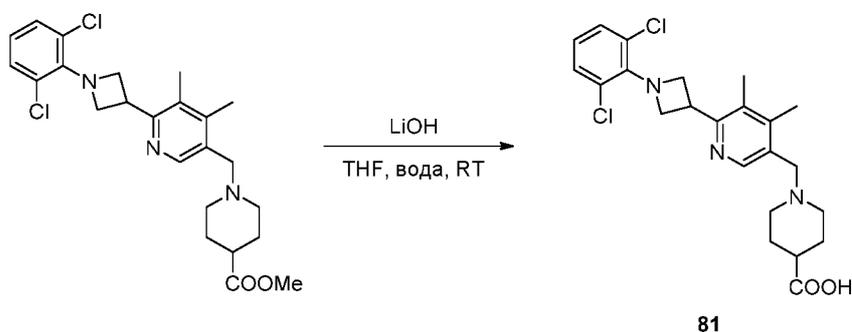
**[00624] Пример S80. 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (80)**



К раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,389 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (50,5 мг, 1,204 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: YMC Triart C18 (250 x 20) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза

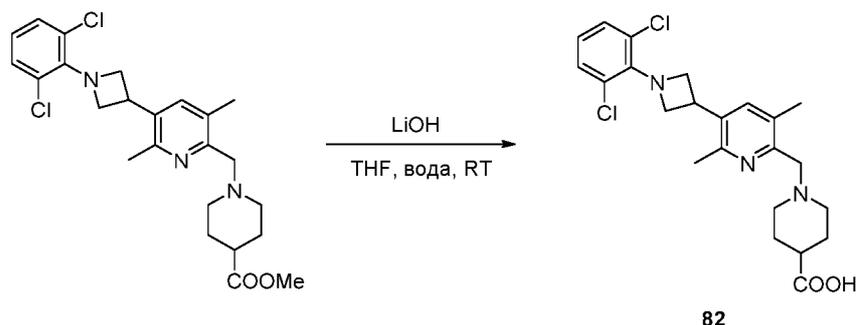
В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,4-диметилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (14 мг, 0,028 ммоль, 7,27% выход, 99,9% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,14 (d,  $J = 2,00$  Гц, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 6,69-6,73 (m, 1H), 4,81 (t,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 4,60 (t,  $J = 7,60$  Гц, 2H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00625] Пример S81. Синтез 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (81)**



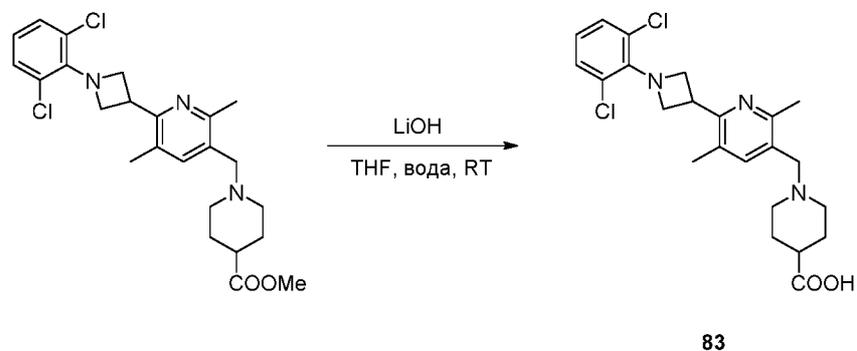
К раствору метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (190 мг (24% чистота), 0,103 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (12,30 мг, 0,514 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: XSelect C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (9 мг, 0,020 ммоль, 19,36% выход, 99,1 чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,73 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,74 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,80$  Гц, 2H), 4,75-4,79 (m, 2H), 4,28-4,32 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 3H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,14-2,33 (m, 5H), 1,82-1,84 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H) (сигналы одного метила сливались с пиком растворителя). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00626] Пример S82. 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (82)**



К раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (200 мг, 0,433 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (104 мг, 4,33 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (89,4 мг, 0,197 ммоль, 45,6% выход, 99% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,75 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,93-4,97 (m, 2H), 4,42-4,44 (m, 2H), 4,34-4,40 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 449,0  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

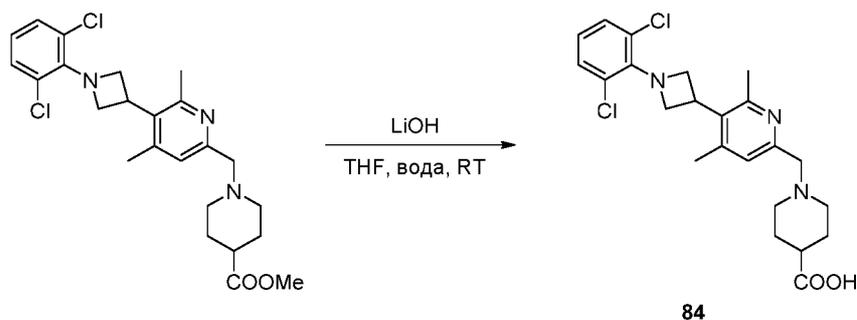
**[00627] Пример S83. Синтез 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (83)**



К раствору метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 0,303 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (72,5 мг, 3,03 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли

перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой до pH 5-6. Образовавшееся в результате твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,5-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (67 мг, 0,149 ммоль, 49,2% выход, 99,7% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,51 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,69 (t,  $J = 7,60$  Гц, 2H), 4,67 (t,  $J = 7,60$  Гц, 2H), 4,12-4,16 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,33-2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

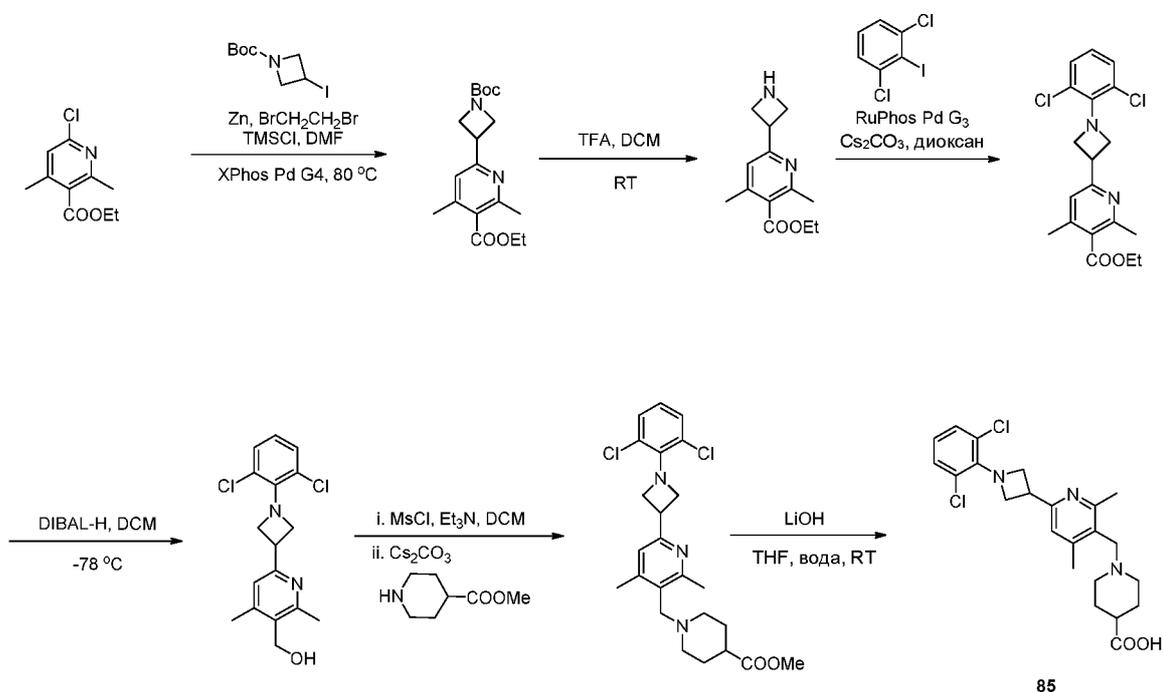
**[00628] Пример S84. Синтез 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (84)**



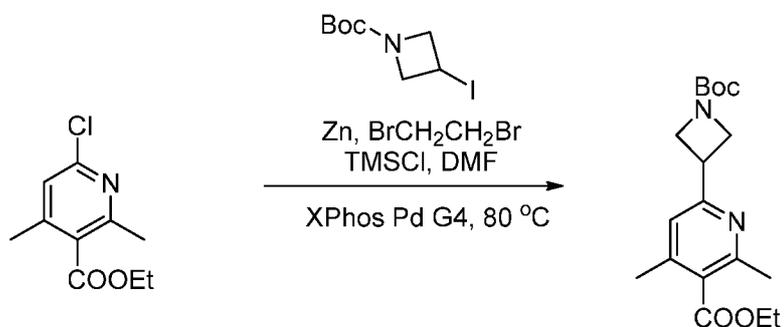
К раствору метил 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,389 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (28,0 мг, 1,168 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: YMC Triart C18 (250 x 20) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((5-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (24 мг, 0,045 ммоль, 11,54% выход, 92,5% чистота) в виде желтого полутвердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,29 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,72 (t,  $J = 8,00$  Гц, 1H), 4,86-4,90 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 3H),

3,03 (d,  $J = 11,60$  Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 448,2  $[M+H]^+$ .

**[00629] Путь синтеза Соединения 85**



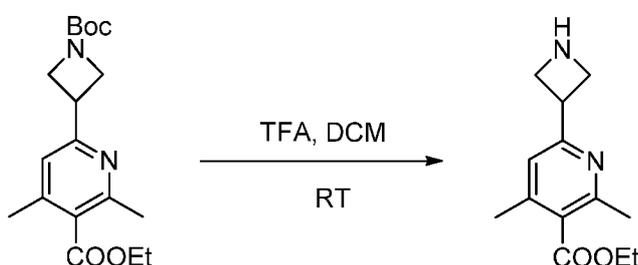
**[00630] Синтез этил 6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината**



К суспензии активированного цинка (4,9 г, 74,8 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,064 мл, 0,74 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 15 мин реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилсилилхлорид (0,096 мл, 0,74 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (8,4 г, 18,6 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением 5 этил 6-хлор-2,4-диметилникотината (1,6 мг, 7,48 ммоль) и XPhos Pd G4 (402 мг, 0,748 ммоль) в 2 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и

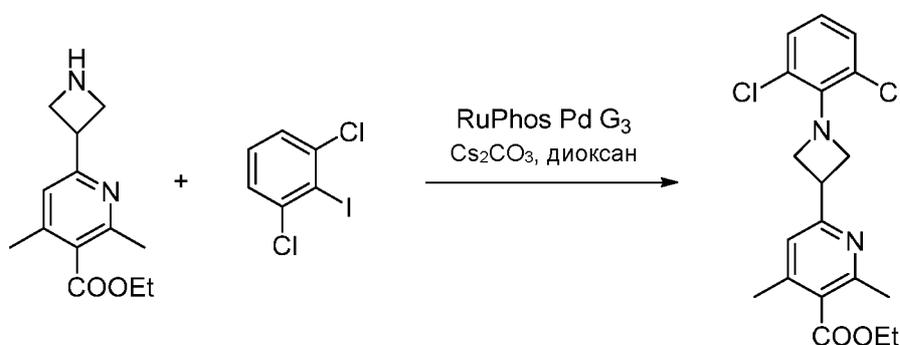
реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением этил 6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината (800 мг, 2,392 ммоль, 63,9% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества; ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 335,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00631] Синтез этил 6-(азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината, соль TFA**



К перемешанному раствору этил 6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината (1,6 г, 4,786 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (1,1 мл, 14,3 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 2 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением этил 6-(азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината, TFA (1,2 г, 72% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 235,2 [M+H]<sup>+</sup>.

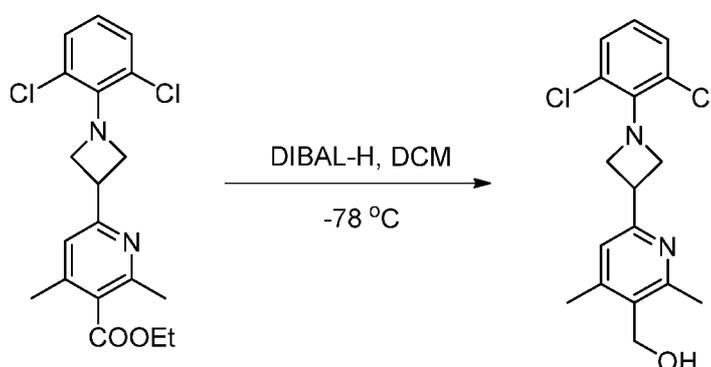
**[00632] Синтез этил 6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината**



К раствору этил 6-(азетидин-3-ил)-2,4-диметилникотината (1,0 г, 4,27 ммоль) и 1,3-дихлор-2-йодбензола (1,514 г, 5,55 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (4,17 г, 12,80 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10

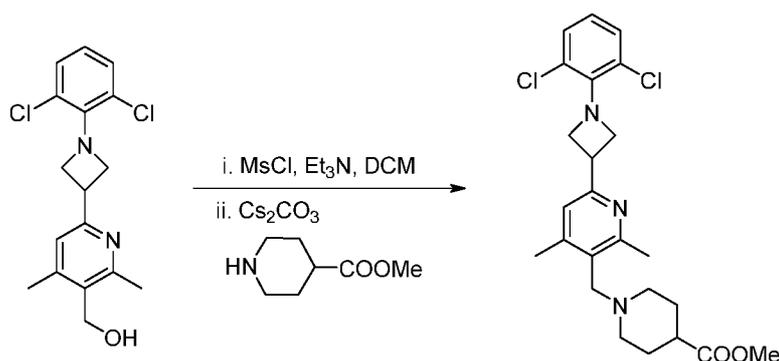
мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (0,357 г, 0,427 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением этил 6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридината (500 мг, 30,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 379,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00633] Синтез (6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метанола**



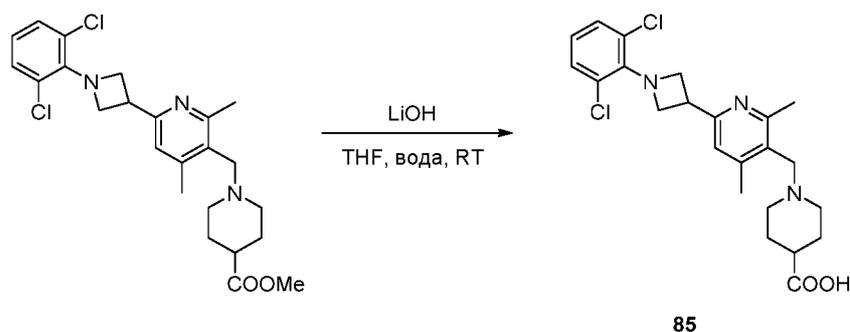
К перемешанному раствору этил 6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридината (500 мг, 1,318 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIBAL-H (2,197 мл, 2,64 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали DCM (30 мл) и промывали рассолом. Объединенный органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя этилацетат/петролейный эфир 0-70%, с получением указанного в заголовке соединения (6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метанол (0,3 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 2, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00634] Синтез метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата**



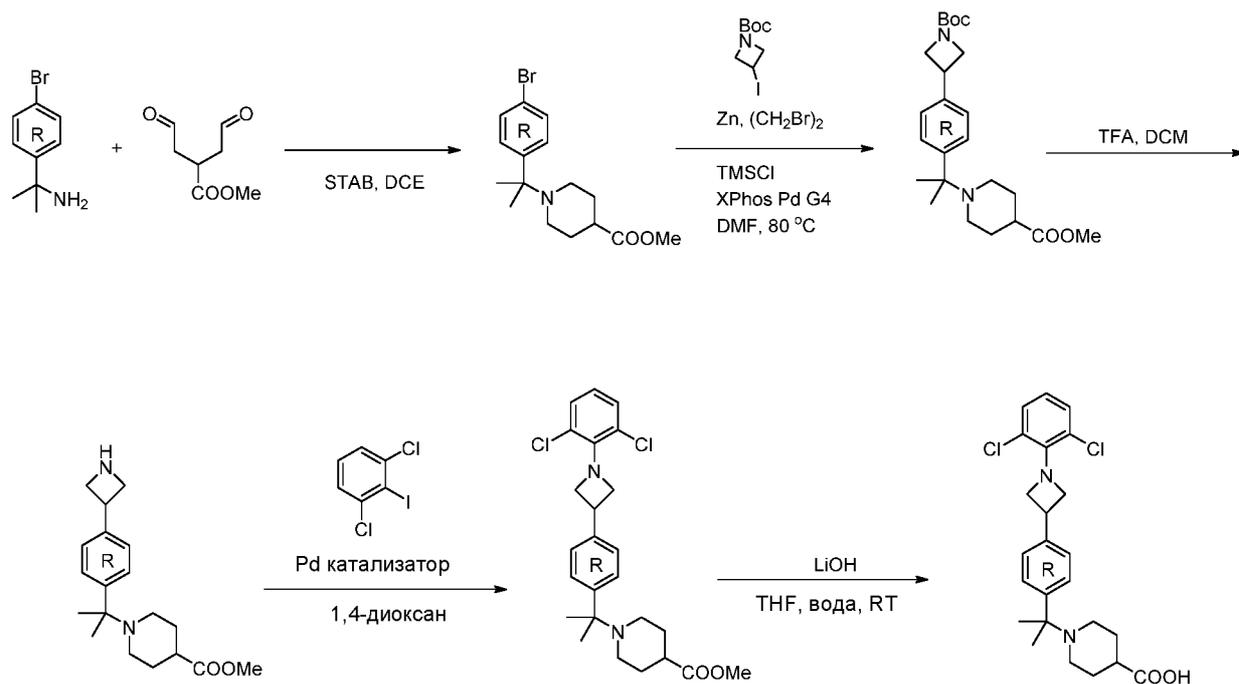
К перемешанному раствору (6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метанола (300 мг, 0,890 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (0,248 мл, 1,779 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,104 мл, 1,334 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного (6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилметансульфоната. К перемешанному раствору неочищенного (6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метилметансульфоната в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (235 мг, 0,722 ммоль) и метил пиперидин-4-карбоксилат (103 мг, 0,722 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 80°C в течение 16 ч, и реакцию останавливали ледяной водой. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (0,30 г, 89% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00635] Пример S85. 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота (85)**



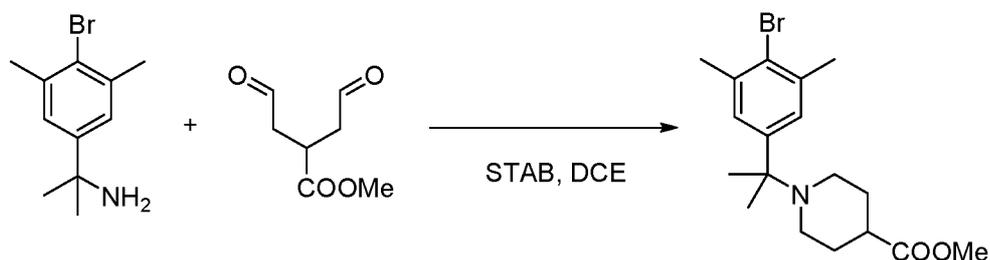
К раствору метил 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,649 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (38,8 мг, 1,622 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью анализа TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: YMC Triart C18 (250 x 20) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-((6-(1-(2,6-дихлорфенил)-азетидин-3-ил)-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (6 мг, 10,92 мкмоль, 1,684% выход, 90% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,47 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,40 Гц, 2H), 6,71 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,54-4,58 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,97 (d, J = 11,60 Гц, 2H), 2,60-2,62 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00636] Общий путь синтеза для Соединений 86-88**



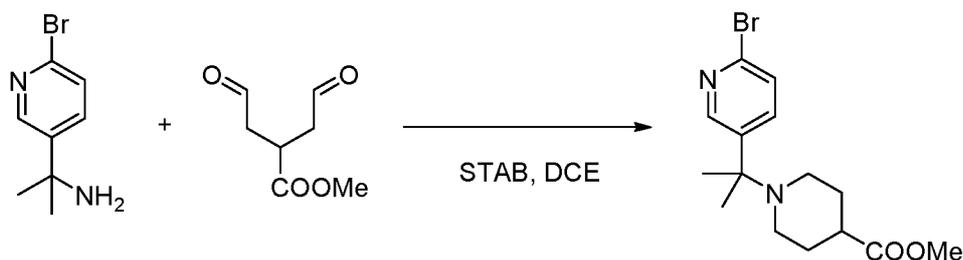
86-88

**[00637] Синтез метил 1-(2-(4-бром-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



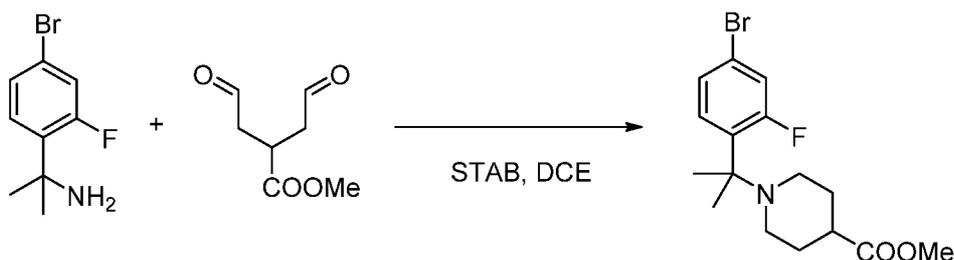
К перемешанному раствору 2-(4-бром-3,5-диметилфенил)пропан-2-амина (4 г, 5,29 ммоль) и метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноата (0,836 г, 5,29 ммоль) в DCE (40 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,680 г, 7,93 ммоль) при температуре льда и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-бром-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,9 г, 98% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 370,0  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**[00638] Синтез метил 1-(2-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 2-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-2-амина (1,9 г, 8,83 ммоль) и метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноата (1,397 г, 8,83 ммоль) в DCE (40 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,81 г, 13,25 ммоль) при температуре льда, и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 20 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 30-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (2,2 г, 73,0% выход) в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 342,8 [M+H]<sup>+</sup>.

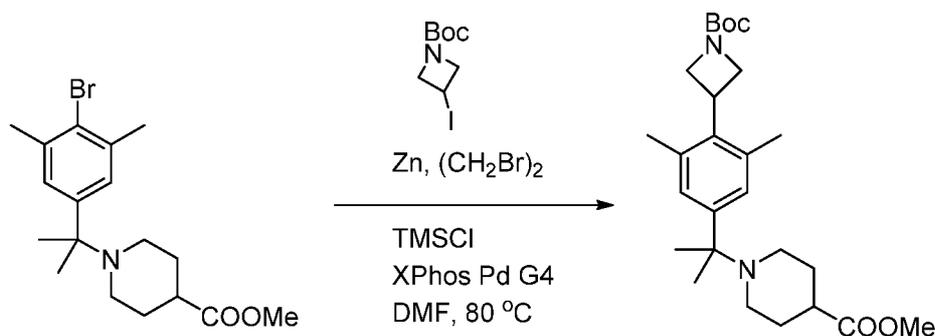
**[00639] Синтез метил 1-(2-(4-бром-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 2-(4-бром-2-фторфенил)пропан-2-амина, HCl (980 мг, 3,65 ммоль) и метил 4-оксо-2-(2-оксоэтил)бутаноата (577 мг, 3,65 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1160 мг, 5,47 ммоль) при температуре льда, и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали DCM (2 x 10 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток

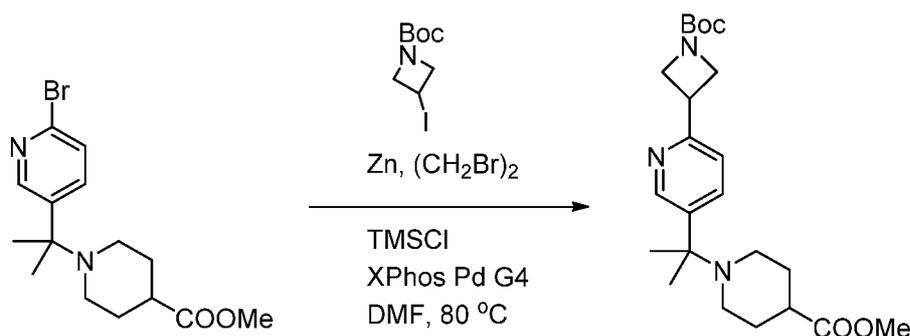
очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-бром-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 34,4% выход) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 358,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00640] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,5-диметил-фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



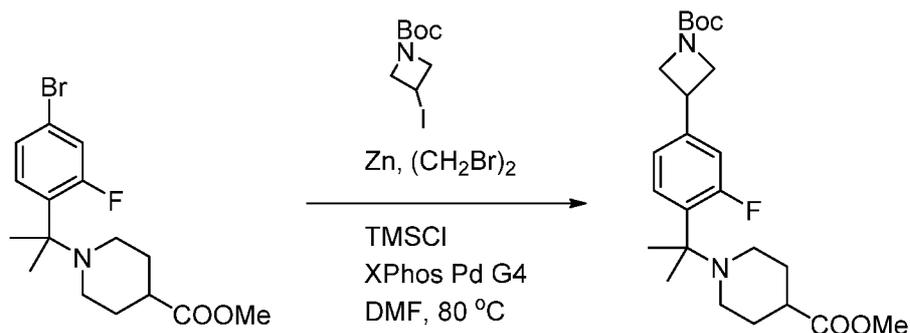
К суспензии активированного цинка (2,66 г, 40,7 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,035 мл, 0,407 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,00694 мл, 0,054 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (4,61 г, 16,29 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-(2-(4-бром-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 4,07 ммоль) и Xphos Pd G4 (0,391 г, 0,407 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 1,984 ммоль, 48,7% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 445,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00641] Синтез метил 1-(2-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



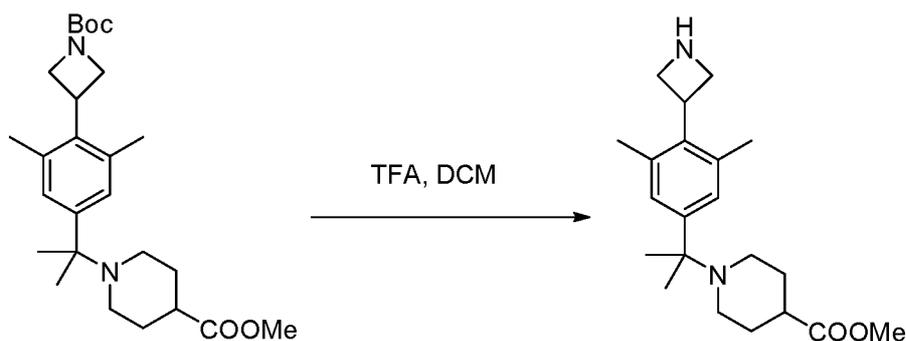
К суспензии активированного цинка (3,83 г, 58,6 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,051 мл, 0,586 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,075 мл, 0,586 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (6,64 г, 23,44 ммоль) в 5 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-(2-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 5,86 ммоль) и XPhos Pd G4 (0,563 г, 0,586 ммоль) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 4,79 ммоль, 82% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 418,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00642] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



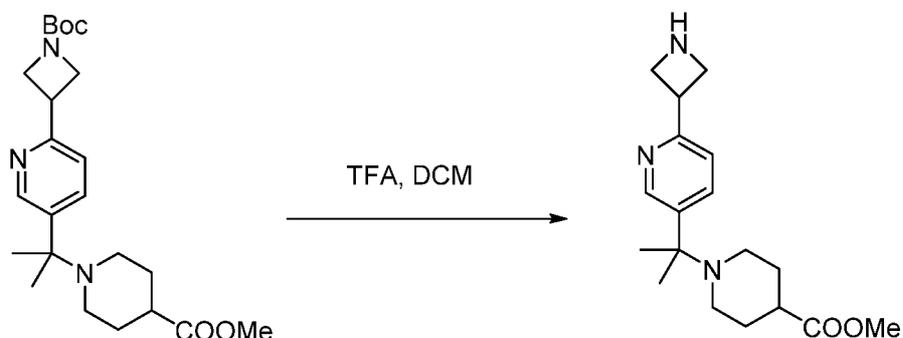
К суспензии активированного цинка (712 мг, 10,89 ммоль) в безводном DMF (15 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,047 мл, 0,544 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли триметилхлорсилан (0,070 мл, 0,544 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (925 мг, 3,27 ммоль) в 2 мл безводного DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин, с последующим добавлением метил 1-(2-(4-бром-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (390 мг, 1,089 ммоль) и XPhos Pd G4 (187 мг, 0,218 ммоль) в 3 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (410 мг, 0,943 ммоль, 87% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 434,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00643] Синтез метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 4,05 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (0,936 мл, 12,15 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (1,0 г, 2,181 ммоль, 53,9% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

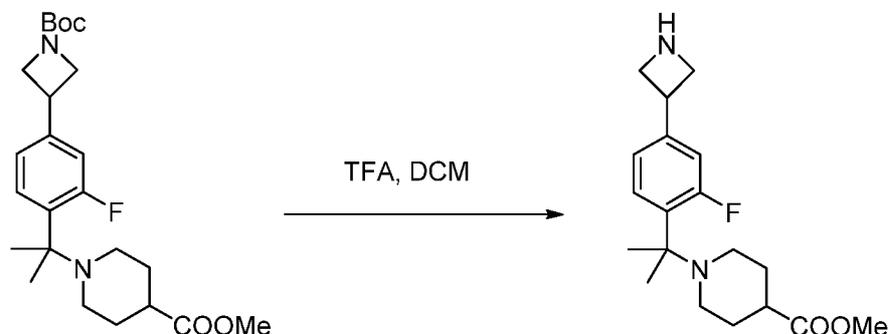
**[00644] Синтез метил 1-(2-(6-(азетидинил-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(2-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2 г, 4,79 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли TFA (3,69 мл, 47,9 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(2-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (2,0 г,

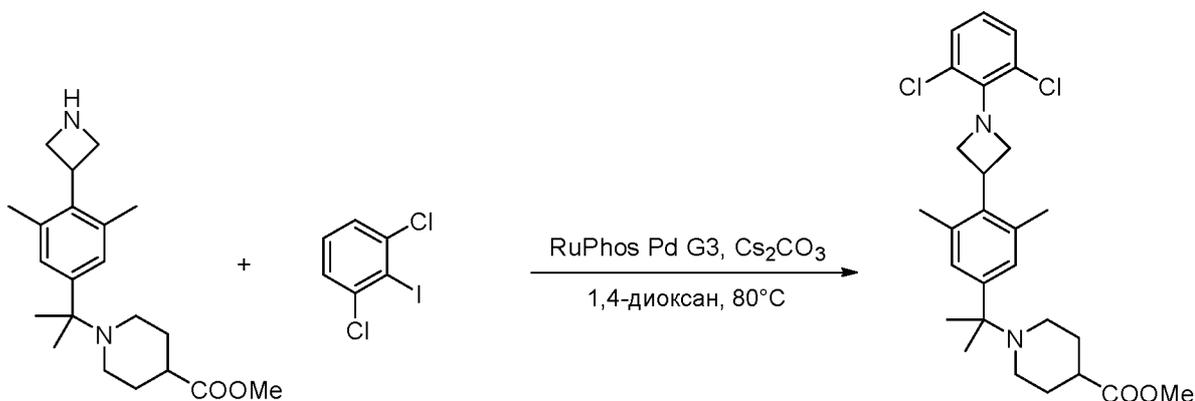
99% выход) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 318,2  $[M+H]^+$ .

**[00645] Синтез метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(2-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 0,920 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (0,709 мл, 9,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 1 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (400 мг, 97% выход) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 335,3  $[M+H]^+$ .

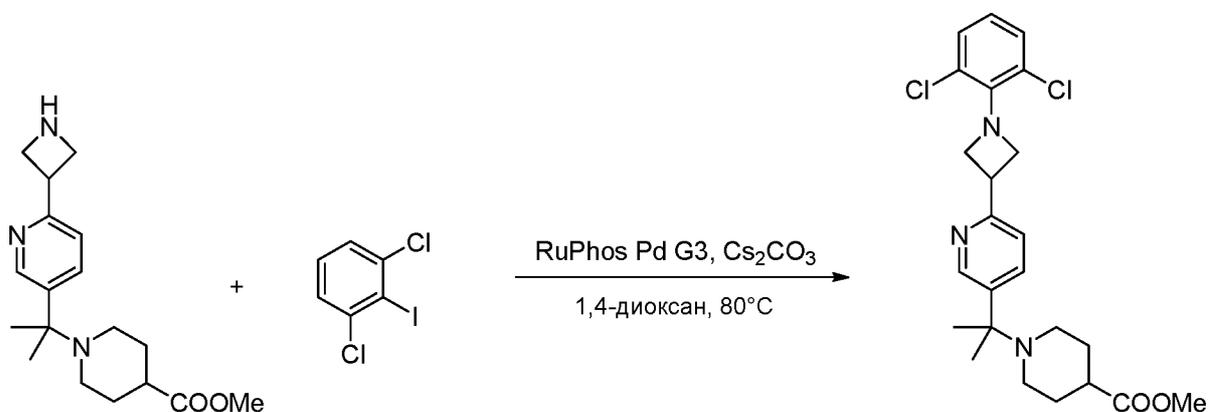
**[00646] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (0,5 г, 1,090 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (0,357 г, 1,309 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,066 г, 3,27 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим

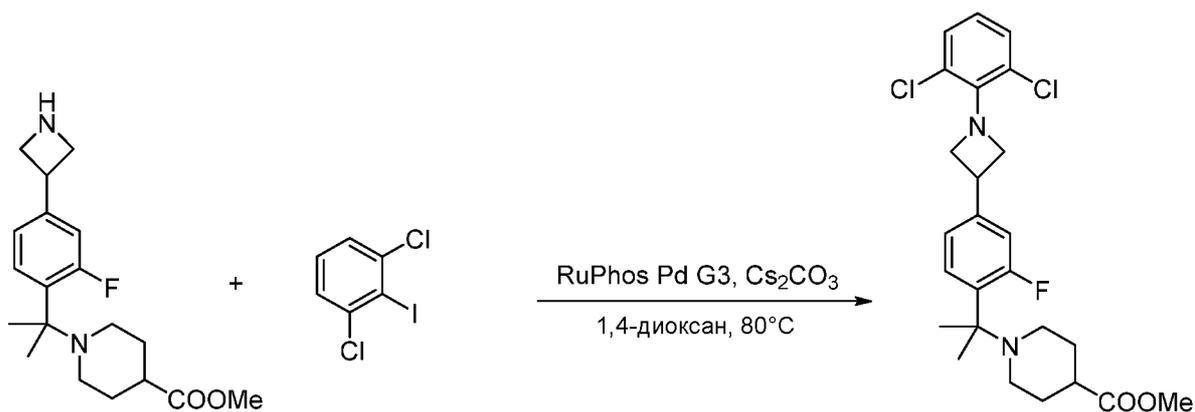
добавлением RuPhos Pd G3 (0,091 г, 0,109 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (370 мг, 0,317 ммоль, 29,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 490,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00647] Синтез метил 1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



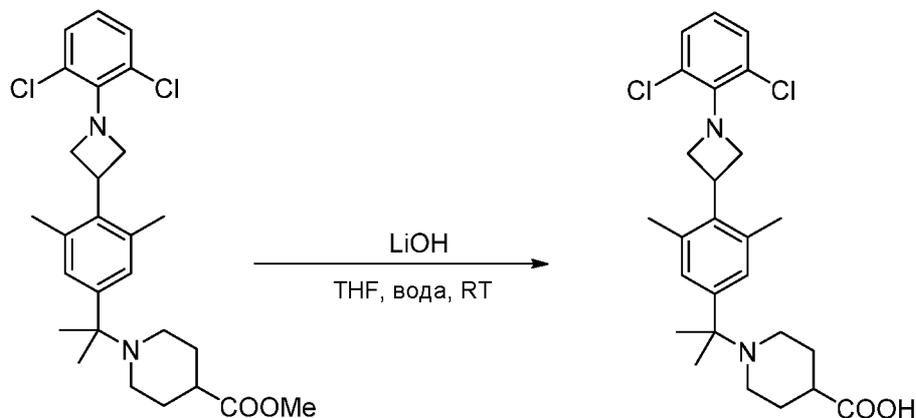
К раствору метил 1-(2-(6-(азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (0,5 г, 1,159 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (0,379 г, 1,391 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,133 г, 3,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (0,097 г, 0,116 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,3 г, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 3, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00648] Синтез метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата**



К раствору метил 1-(2-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, TFA (350 мг, 0,780 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (266 мг, 0,976 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (763 мг, 2,341 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением RuPhos Pd G3 (65,3 мг, 0,078 ммоль) и нагревали до 80°C. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 5-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 48,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 4, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 478,2  $[M+H]^+$ .

**[00649] Пример S86. 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (86)**

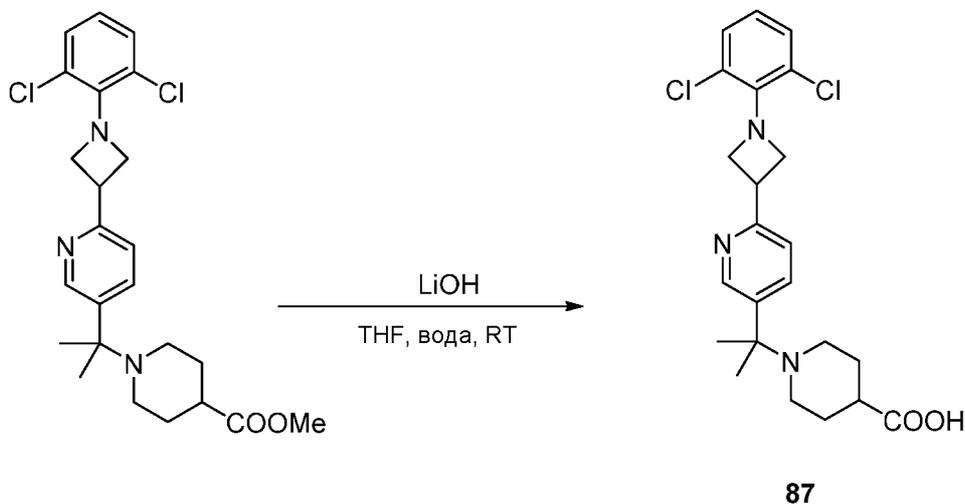


**86**

К раствору метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (360 мг, 0,735 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли

LiOH (52,8 мг, 2,206 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: Zorbax C18 (50 x 21,5) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM бикарбоната аммония, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-3,5-диметилфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (83 мг, 0,173 ммоль, 23,51% выход, 99% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,23 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,73 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 8,40 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 8,40 Гц, 2H), 4,14-4,19 (m, 1H), 2,68-2,69 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 2,02-2,04 (m, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,48-1,50 (m, 2H), 1,22 (s, 6H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,2 [M+H] $^+$ .

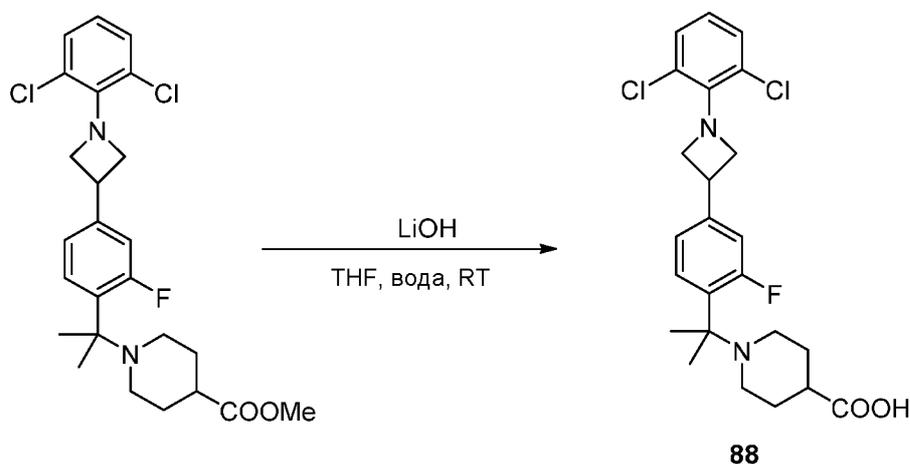
**[00650] Пример S87. 1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)-пиперидин-4-карбоновая кислота (87)**



К раствору метил 1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,3 г, 0,649 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (0,082 г, 1,946 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ:

растворитель: THF:вода:ACN (50:20:30), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-(6-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (58 мг, 0,114 ммоль, 17,61% выход, 97,4% чистота) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  8,74-8,75 (m, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,00 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,00 Гц, 2H), 6,72 (t, J = 8,00 Гц, 1H), 4,89-4,94 (m, 2H), 4,60-4,63 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,20 Гц, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 2,27-2,34 (m, 1H), 1,97 (d, J = 10,80 Гц, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,60 (s, 6H). ЖХ-МС, Методика 6; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

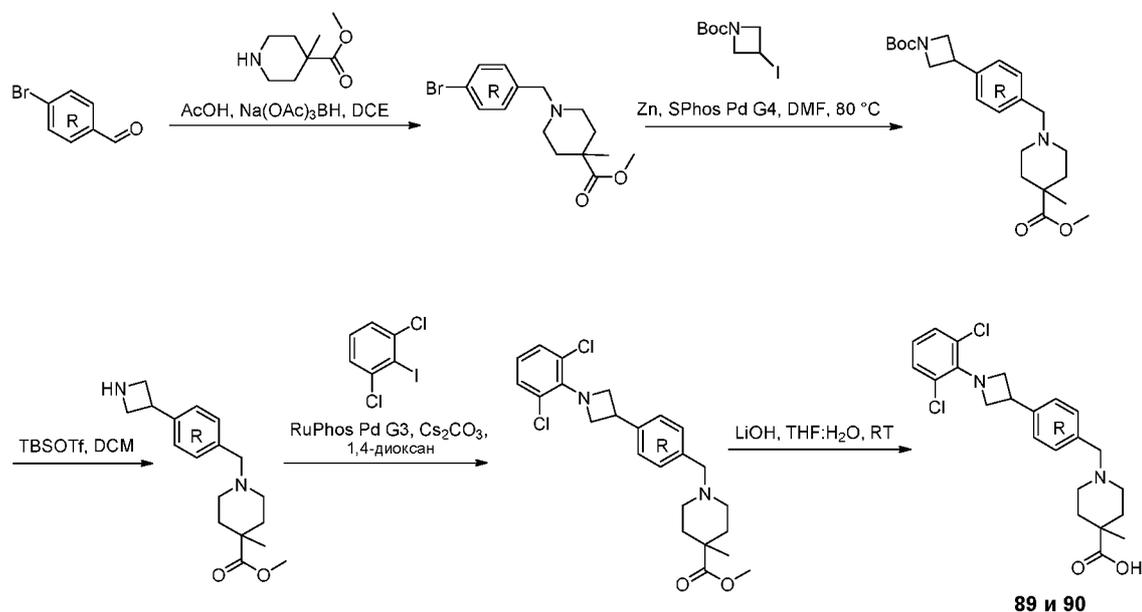
**[00651] Пример S88. 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (88)**



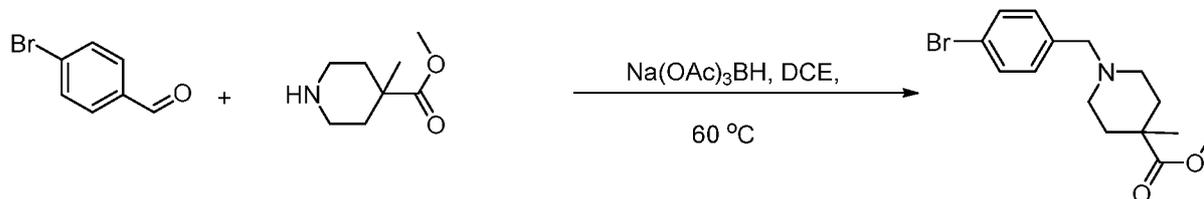
К раствору метил 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 0,375 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (79 мг, 1,877 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: YMC C18 Phenyl (250 x 21) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(2-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (95 мг, 0,184 ммоль, 49,0% выход, 99% чистота) в виде

белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  7,50 (t,  $J = 8,40$  Гц, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,07 (d,  $J = 8,00$  Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,22-2,23 (m, 1H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,67 (s, 6H). ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 465,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00652] Общий путь синтеза для Соединений 89 и 90**

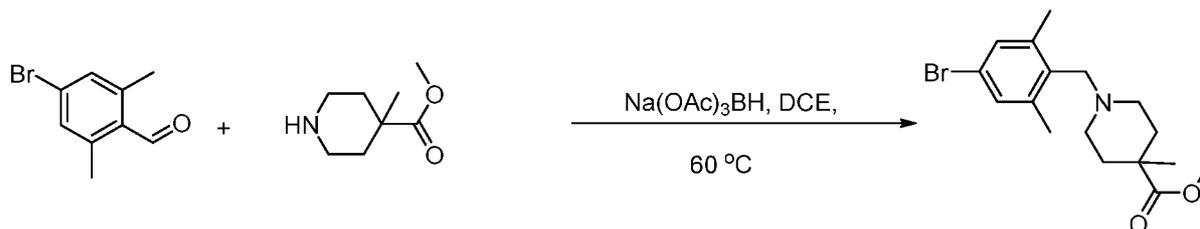


**[00653] Синтез метил 1-(4-бромбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



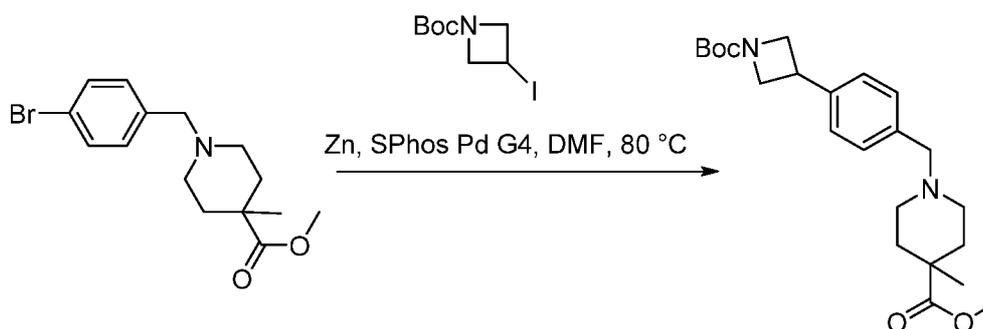
К перемешанному раствору 4-бромбензальдегида (500 мг, 2,70 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтано (20 мл) добавляли метил 4-метилпиперидин-4-карбоксилат (425 мг, 2,70 ммоль) и уксусную кислоту (0,155 мл, 2,70 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (859 мг, 4,05 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали холодной водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бромбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,104 ммоль, 40,8% выход). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 326,0, 328,0  $[\text{M}, \text{M}+2\text{H}]^+$ .

**[00654] Синтез метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору 4-бром-2,6-диметилбензальдегида (500 мг, 2,347 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляли метил 4-метилпиперидин-4-карбоксилат (369 мг, 2,347 ммоль) и уксусную кислоту (0,134 мл, 2,347 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (746 мг, 3,52 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч анализ TLC показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали холодной водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 25,3% выход). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 356,2 [M+2H]<sup>+</sup>.

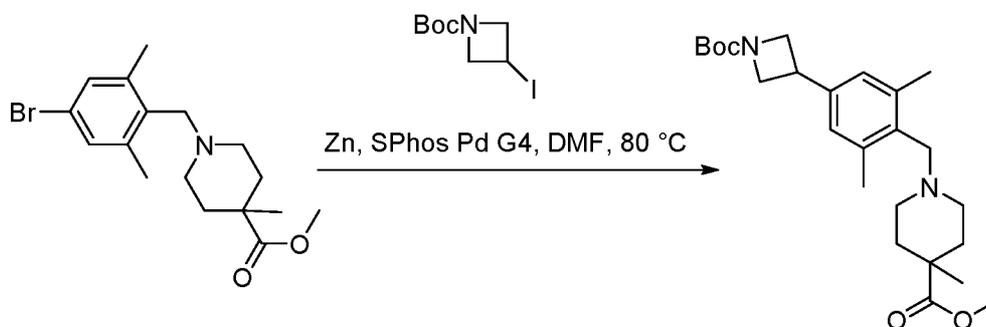
**[00655] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (1202 мг, 18,39 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (10,57 мкл, 0,123 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли хлортриметилсилан (0,1 мл, 0,782 ммоль) и оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-

карбоксилата (1736 мг, 6,13 ммоль) в безводном DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. В другой трехгорлой круглодонной колбе к раствору метил 1-(4-бромбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,226 ммоль) в безводном DMF добавляли SPhos Pd G4 (97 мг, 0,123 ммоль). Оба раствора объединяли в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в атмосфере азота, и протекание реакции контролировали с помощью СВЭЖХ. Через 16 ч анализ СВЭЖХ показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (300 мл) с последующим рассолом (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 0,969 ммоль, 79% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС, Методика 2; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 402,8 [M+H]<sup>+</sup>.

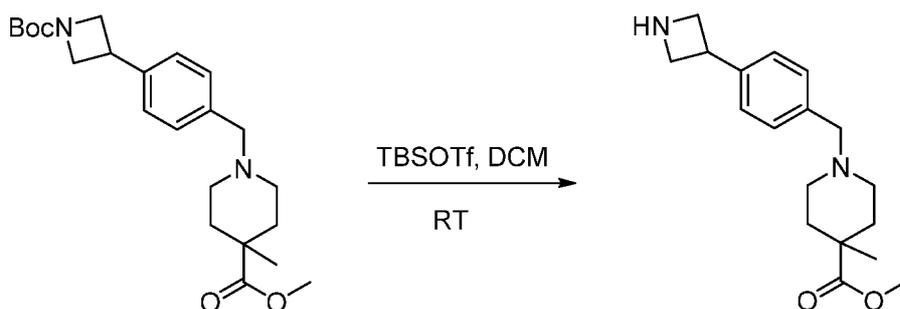
**[00656] Синтез метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К суспензии активированного цинка (692 мг, 10,58 ммоль) в безводном DMF (50 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (6,08 мкл, 0,071 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли хлортриметилсилан (0,1 мл, 0,782 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил 3-иодазетидин-1-карбоксилата (999 мг, 3,53 ммоль) в безводном DMF и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч с получением (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)цинка (II) иодида. В другой трехгорлой круглодонной колбе к раствору метил 1-(4-бром-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,706 ммоль) в безводном DMF добавляли SPhos Pd G4 (56,0 мг, 0,071 ммоль). Свежеприготовленный (1-(трет-

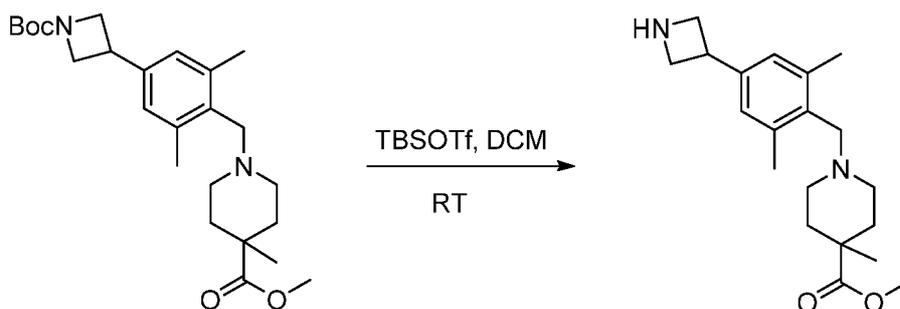
бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)цинк (II) иодид затем добавляли к смеси через канюлю в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 80°C в атмосфере азота и протекание реакции контролировали с помощью СВЭЖХ. Через 16 ч анализ СВЭЖХ показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат затем переносили в делительную воронку и промывали холодной водой (300 мл) с последующим рассолом (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (275 мг, 77% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 430,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00657] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



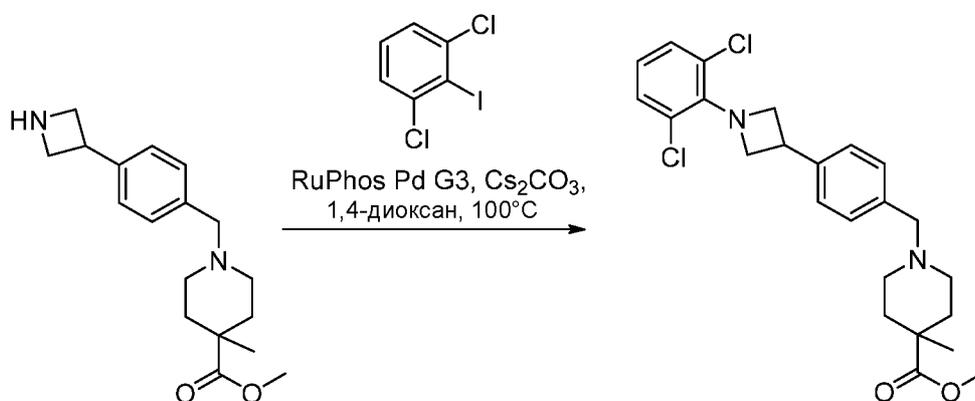
К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,242 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,857 мл, 3,73 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата, TFA (650 мг, 1,057 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС, Методика 1; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 303,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00658] Синтез метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,581 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,400 мл, 1,742 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали досуха под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата, TFA (250 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 330,9 [M+H]<sup>+</sup>.

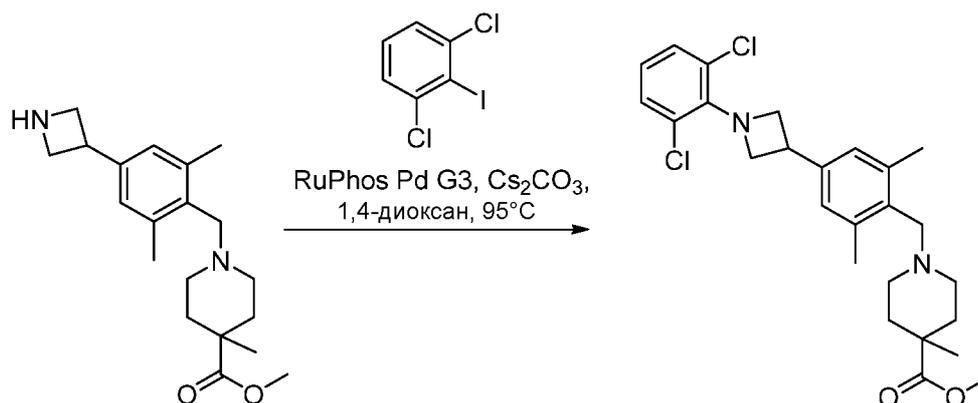
**[00659] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 1,323 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (433 мг, 1,587 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (25 мл) добавляли карбонат цезия (1,2 г, 3,97 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом. Через 15 мин добавляли RuPhos Pd G3 (111 мг, 0,132 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч анализ СВЭЖХ показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали ледяной водой с последующим рассолом. Затем органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток

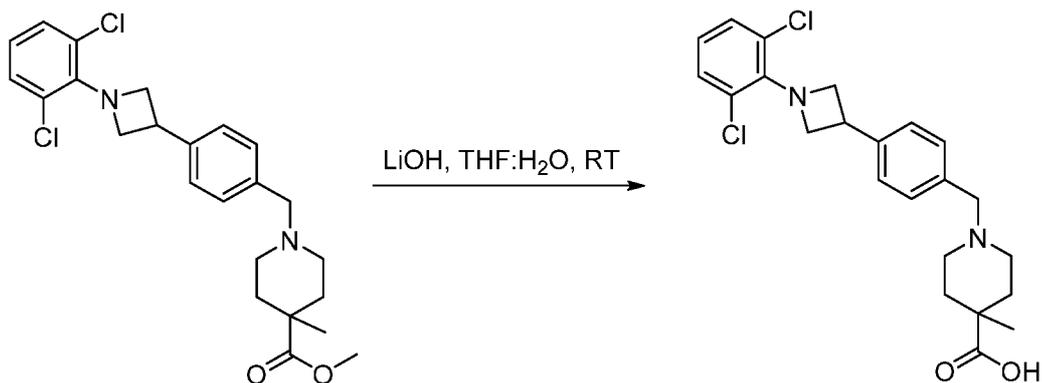
очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (85 мг, 0,125 ммоль, 9,48% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00660] Синтез метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 0,756 ммоль) и 1,3-дихлор-2-иодбензола (248 мг, 0,908 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (25 мл) добавляли карбонат цезия (744 мг, 2,269 ммоль). Реакционную смесь затем дегазировали азотом. Через 15 мин добавляли Ruphos Pd G3 (63,3 мг, 0,076 ммоль) и нагревали до 95°C. Через 16 ч анализ СВЭЖХ показал полное преобразование исходного материала. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали ледяной водой с последующим рассолом. Затем органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 0,303 ммоль, 40,0% выход) в виде не совсем белой смолы. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

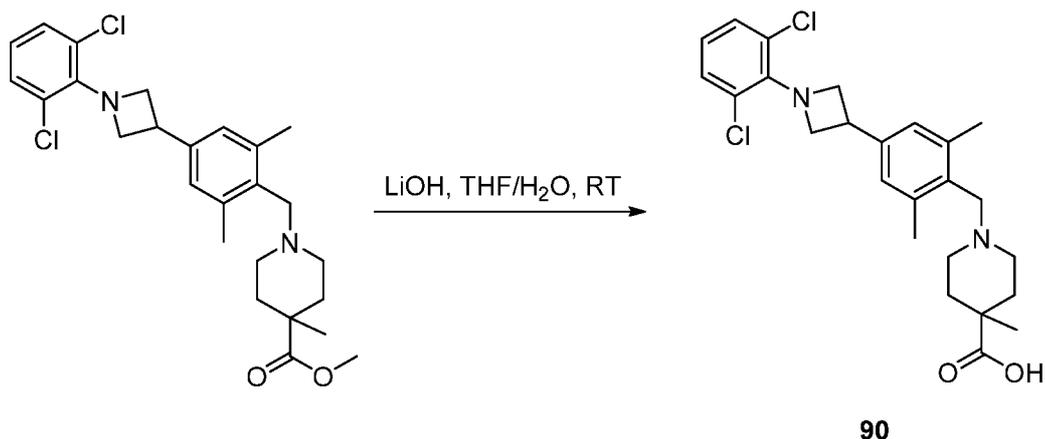
**[00661] Пример S89. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота, соль муравьиной кислоты (89)**



89

К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (85 мг, 0,190 ммоль) в THF (5 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (13,65 мг, 0,570 ммоль). Полученную в результате смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции летучие вещества концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в воде и подкисляли уксусной кислотой. Смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Методика препаративной ВЭЖХ: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (8,3 мг, 0,017 ммоль, 8,69% выход, 95,3% чистота) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц): δ 8,51 (bs, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,73 (t, J = 8 Гц, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,22 (s, 3H). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 435,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00662] Пример S90. 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метил-пиперидин-4-карбоновая кислота, соль муравьиной кислоты (90)**



К перемешанному раствору метил 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (170 мг, 0,358 ммоль) в THF (12 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH (25,7 мг, 1,073 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, и протекание реакции контролировали с помощью TLC. Через 16 ч анализ TLC показал наличие исходного материала. К смеси добавляли LiOH (45,1 мг, 1,073 ммоль) и метанол (0,5 мл) и нагревали до 60°C. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный в результате остаток растворяли в воде и экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл). Водный слой отделяли и подкисляли уксусной кислотой до pH 4-5 и затем концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Условия: растворитель: THF:ацетонитрил (30:70), колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил. Целевые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(1-(2,6-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-2,6-диметилбензил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, соль муравьиной кислоты (28 мг, 15,23% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц):  $\delta$  7,23-7,18 (m, 4H), 6,72 (t,  $J = 8$  Гц, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,24 (bs, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,21 (s, 3H). ЖХ-МС, Методика 1, ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): 461,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### *Биологические Примеры*

#### **Пример В1. Получение клеточных мембран**

**[00663]** Клетки CHO, экспрессирующие рекомбинантные рецепторы S1P5, культивировали в культуральных планшетах 500 см<sup>2</sup> и после слияния промывали и отделяли с помощью буфера для отделения клеток (10 mM HEPES, 154 mM NaCl, 6,85 mM EDTA, pH 7,4). Затем клетки осаждали центрифугированием, ресуспендировали и гомогенизировали в буфере для получения мембран (10 mM HEPES и 10 mM EDTA, pH 7,4),

применяя гомогенизатор Polytron PT 1200E (Kinematica, Luzern, Switzerland). Клеточные белки осаждали центрифугированием при 48000 g при 4°C в течение 30 минут. Полученный в результате супернатант удаляли, и осадок снова ресуспендировали в буфере для получения мембран, гомогенизировали во второй раз и затем снова центрифугировали, как описано выше. Конечный осадок клеточного белка суспендировали в ледяном буфере для ресуспендирования (10 mM HEPES и 0,1 mM EDTA, pH 7,4), разделяли на аликвоты и хранили при -80°C до применения.

### **Пример В2. Анализ связывания GTPγS**

**[00664]** Функциональные анализы связывания для [<sup>35</sup>S]-GTPγS проводили в 96-луночных планшетах с несвязывающей поверхностью с конечным объемом 200 мкл. Исследуемые соединения серийно разводили в DMSO и добавляли в аналитические планшеты с помощью цифрового диспенсера Tecan D300E общим объемом 0,4 мкл. Контрольный сфингозин-1-фосфат (S1P) готовили отдельно путем приготовления 400 мкМ исходного раствора из осадка S1P 100 нмоль в 10 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с 2% β-циклодекстрина. Серийное разведение S1P проводили с применением полного буфера для анализа (20 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, не содержащего жирных кислот (BSA), и 30 мкг/мл сапонина, pH 7,4) и переносили в лунки, уже содержащие 0,4 мкл DMSO. Затем все лунки загружали до общего объема 40 мкл полного буфера для анализа, за исключением лунок для неспецифического связывания (NSB). Для лунок NSB в лунки, содержащие 0,4 мкл DMSO, добавляли 40 мкл/лунку 50 мкМ GTPγS (Sigma Aldrich, номер по каталогу G8634, St. Louis, MO). Анализ начинали путем добавления 120 мкл/лунку раствора мембранного рецептора CHO-S1P, содержащего 40 мкг/мл мембранного белка, 16,67 мкМ гуанозиндифосфата (GDP; Sigma Aldrich, номер по каталогу G7127, St. Louis, MO) и 2,5 мг/мл гранул WGA PVT SPA в полном буфере. Затем планшеты для анализа герметично закрывали и инкубировали при комнатной температуре при осторожном перемешивании в течение 30 минут. Затем в аналитические планшеты добавляли 40 мкл/лунку 1 нМ [<sup>35</sup>S]-GTPγS (PerkinElmer, номер по каталогу NEG030X250UC, Waltham, MA) в основном буфере для анализа (20 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl и 1 mM EDTA, pH 7,4) до конечной концентрации 200 pM, и планшеты дополнительно инкубировали в течение 40 минут при комнатной температуре при осторожном перемешивании. Анализ завершали центрифугированием планшетов при 1000 об/мин в течение 3 минут с применением центрифуги Eppendorf 5810R (Eppendorf, Hamburg, Germany), и радиоактивность, связанную с G-белком, определяли количественно, применяя сцинтилляционный счетчик для микропланшетов MicroBeta2 (PerkinElmer,

Waltham, MA). Поскольку радиоактивность, связанная с G-белком, напрямую коррелирует с активацией рецептора и связыванием с G-белком, этот анализ является мерой агонизма S1P5. Результаты показаны в Таблице 2.

**Таблица 2. S1P5 GTP $\gamma$ S связывание иллюстративных Соединений**

<b>Соединение No.</b>	<b>Связывание S1P5 GTP<math>\gamma</math>S</b>
<b>1a</b>	++++
<b>1b</b>	++
<b>2a</b>	+++
<b>2b</b>	+
<b>3a</b>	++
<b>3b</b>	+
<b>4a</b>	+++
<b>4b</b>	+
<b>5</b>	++++
<b>6</b>	++++
<b>7</b>	++++
<b>8a</b>	+
<b>8b</b>	++
<b>9a</b>	++++
<b>9b</b>	++
<b>10a</b>	+++
<b>10b</b>	+
<b>11</b>	+++
<b>12a</b>	+++
<b>12b</b>	++++
<b>13</b>	++++
<b>14</b>	++
<b>15</b>	++++
<b>16a</b>	+++
<b>16b</b>	++++

17	++++
18	++
19	++++
20	++++
21	+++
22	++++
23	++++
24	+++
25	Не определено
26	Не определено
27	++
28	++++
29	+++
30	++++
31	++++
32	+++
33	+++
34	++++
35	+
36	+++
37	+++
38	++
39	+
40	++
41	+
42	++
43	+
44	+++
45	++
46	+++

<b>47</b>	++
<b>48</b>	+
<b>49</b>	++
<b>50</b>	++++
<b>51</b>	++++
<b>52</b>	++++
<b>53</b>	++
<b>54</b>	++++
<b>55</b>	++++
<b>56</b>	++++
<b>57</b>	++++
<b>58</b>	+++
<b>59</b>	++++
<b>60</b>	++++
<b>61</b>	++++
<b>62</b>	++++
<b>63</b>	+++
<b>64</b>	++++
<b>65</b>	+++
<b>66</b>	++++
<b>67</b>	++++
<b>68</b>	++++
<b>69</b>	++++
<b>70</b>	+++
<b>71</b>	++++
<b>72</b>	+++
<b>73</b>	++++
<b>74</b>	++++
<b>75</b>	++
<b>76</b>	+++

77	++
78	++
79	++
80	Не определено
81	Не определено
82	++
83	+++
84	+++
85	Не определено
86	++++
87	+++
88	Не определено
89	+++
90	++++

ND = не определено

++++ обозначает связывание  $\leq 10$  нМ

+++ обозначает связывание между более чем 10 нМ и  $\leq 100$  нМ

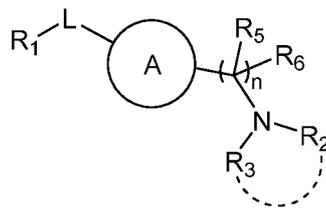
++ обозначает связывание между более чем 100 нМ и  $\leq 1,000$  нМ

+ обозначает связывание между более чем 1,000 нМ и  $\leq 10,000$  нМ

**[00665]** Хотя настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, описания и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. Раскрытие всей патентной и научной литературы, цитируемой в настоящем документе, включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

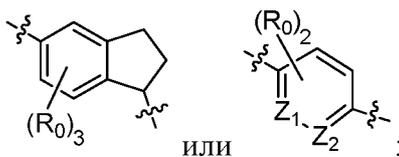
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо А представляет собой

или

$Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляют собой  $CR_0$  или N;

L представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$  алкила;

каждый  $R_0$  независимо представляет собой H, -CN,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил, галоген,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси,

или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_1$  представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$  арил или от 5- до 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5  $R'$  группами, где данный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота и кислорода;

каждый  $R'$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил,

или две  $R'$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен;

$R_2$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ;

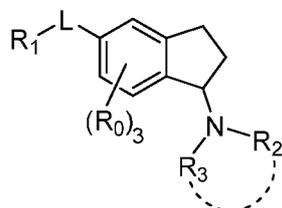
или пунктирная линия между  $R_2$  и  $R_3$  обозначает кольцевую структуру, где  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-5  $R_4$  группами, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ ;

x имеет значения 1-5;

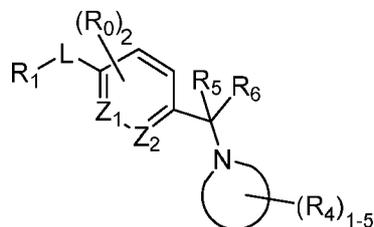
каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-CO_2H$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галоалкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_6$  алкил; и  $n$  имеет значения 0 или 1.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет Формулу (II) или Формулу (III):



(II)



(III)

где  представляет собой от 4- до 6-членный гетероцикл, и, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ .

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

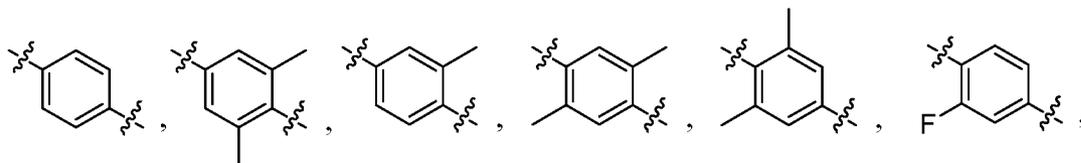
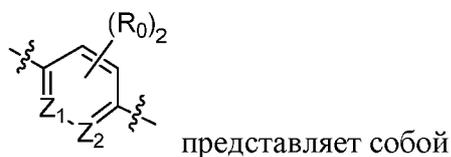
$Z_1$  и  $Z_2$  каждый независимо представляют собой  $CR_0$ .

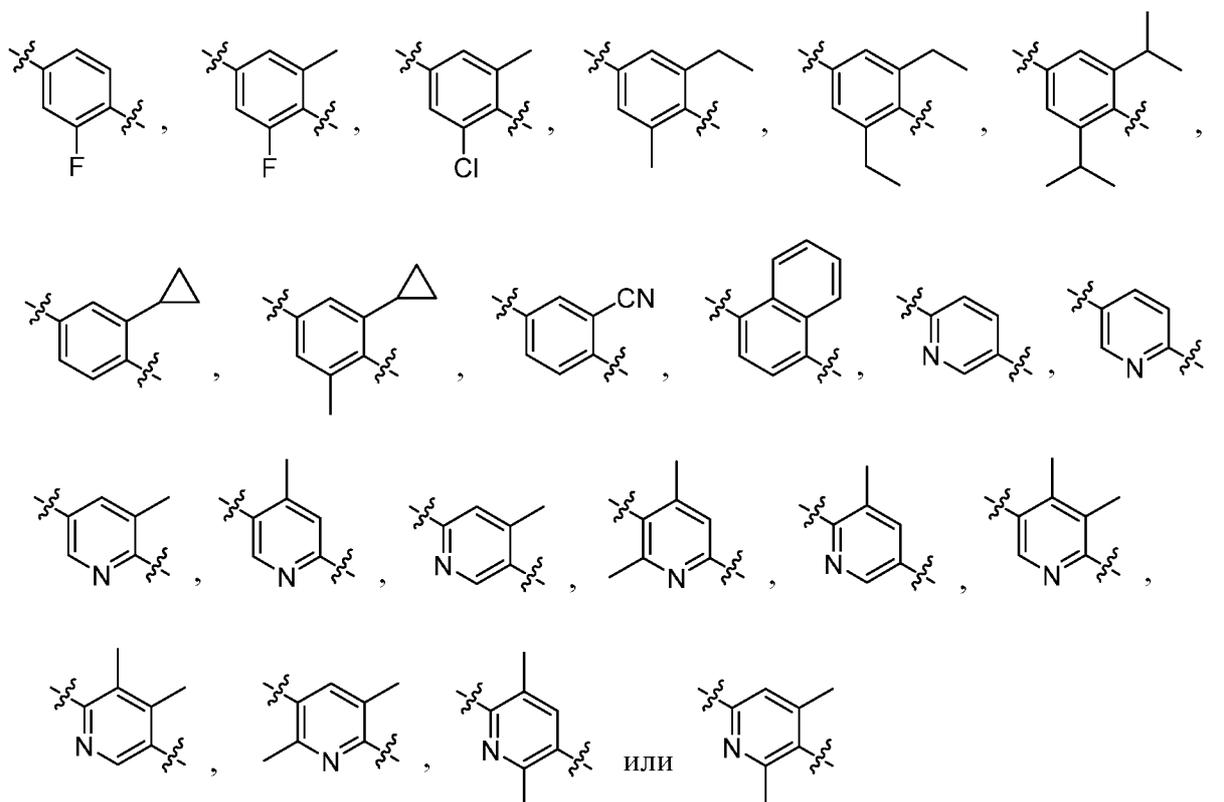
4. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из  $Z_1$  и  $Z_2$  представляет собой N, и другой из  $Z_1$  и  $Z_2$  представляет собой  $CR_0$ .

5. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где: каждый  $R_0$  независимо представляет собой H,  $-CN$ ,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_3-C_5$  циклоалкил, галоген,  $C_1-C_3$  галоалкил или  $C_1-C_3$  алкокси, или две  $R_0$  группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

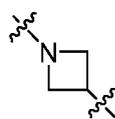
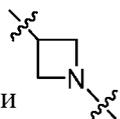
6. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



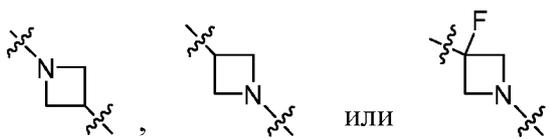


7. Соединение по любому из п.п. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



L представляет собой  или , каждый которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



L представляет собой

9. Соединение по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R' группами.

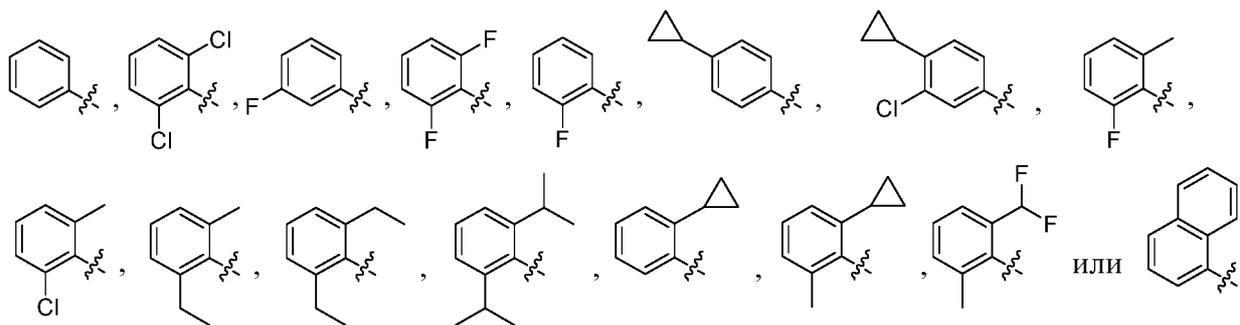
10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R' независимо представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил,

или две R' группы, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенилен.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой



12. Соединение по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R_2$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_3$  алкил;

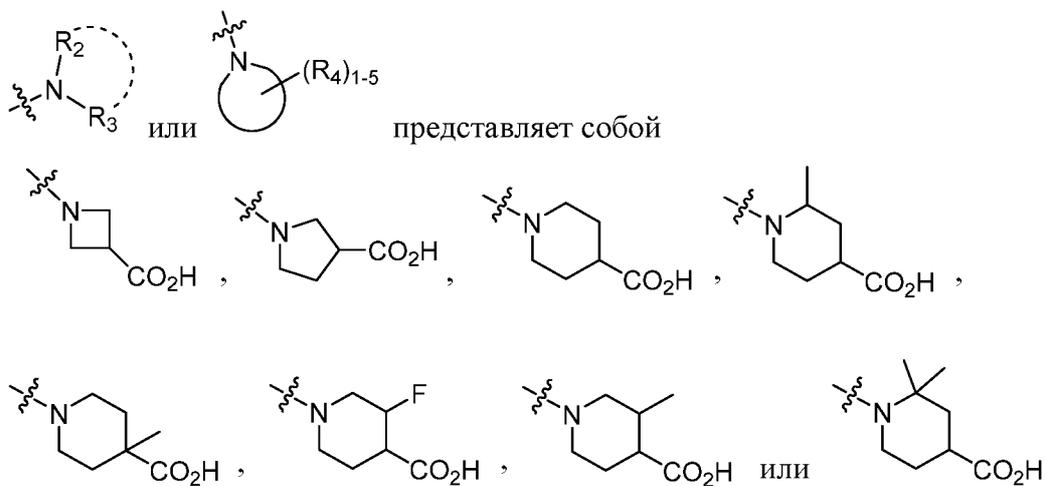
$R_3$  представляет собой  $-(CH_2)_x-CO_2H$ ; и

x имеет значения 1-3.

13. Соединение по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R_2$  и  $R_3$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членный гетероцикл, замещенный 1-3  $R_4$  группами; и

каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $-CO_2H$ , галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галоалкил или  $C_1$ - $C_3$  алкокси, где, по меньшей мере, одна  $R_4$  группа представляет собой  $-CO_2H$ .

14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



15. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_3$  алкил.

16. Соединение, выбранное из соединений Таблицы 1 и их фармацевтически приемлемых солей.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Способ модуляции рецептора сфингозин-1-фосфата 5 (S1P5), включающий приведение S1P5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из п.п. 1-

16, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 17.

19. Способ лечения неврологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-16, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 17.

20. Способ по п. 19, где неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера или рассеянный склероз.