



(51) МПК  
*C07D 205/04* (2006.01)  
*C07D 207/14* (2006.01)  
*C07D 209/96* (2006.01)  
*C07D 211/56* (2006.01)  
*C07D 215/38* (2006.01)  
*C07D 221/20* (2006.01)  
*C07D 223/12* (2006.01)  
*C07D 309/14* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)

*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*C07D 205/04* (2016.08); *C07D 207/14* (2016.08); *C07D 209/96* (2016.08); *C07D 211/56* (2016.08); *C07D 215/38* (2016.08); *C07D 221/20* (2016.08); *C07D 309/14* (2016.08); *C07D 401/12* (2016.08); *C07D 405/12* (2016.08); *C07D 223/12* (2016.08); *A61K 31/44* (2016.08)

RU 2 681 211 C2

(21)(22) Заявка: 2014120210, 22.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.10.2012Дата регистрации:  
05.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.10.2011 EP 11382325.6;  
27.10.2011 EP 11382331.4;  
10.11.2011 US 61/558,367;  
10.11.2011 US 61/558,365

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2015 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 05.03.2019 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 20.05.2014

(86) Заявка РСТ:  
EP 2012/070898 (22.10.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/057320 (25.04.2013)Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(54) (ГЕТЕРО)АРИЛЦИКЛОПРОПИЛАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LSD1

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы I, а также к их применению в лечении или предупреждении рака или вирусной инфекции, связанными с LSD1. Технический результат: получены новые соединения (гетеро)

(72) Автор(ы):

ОРТЕГА-МУНЬОС Альберто (ES),  
 ФАЙФ Мэттью Колин Тор (ES),  
 МАРТИНЕЛЬ-ПЕДЕМОНТЕ Марк (ES),  
 ЭСТЬЯРТЕ-МАРТИНЕС  
 Мария-де-лос-Анхелес (ES),  
 ВАЛЛЬС-ВИДАЛЬ Нурия (ES),  
 КУРЦ Гуидо (ES),  
 КАСТРО-ПАЛОМИНО-ЛАРИЯ  
 Хулио-Сесар (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ОРИЗОН ДЖЕНОМИКС С.А. (ES)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2011035941 A1, 31.03.2011. US 2010324147 A1, 23.12.2010. WO 2011106105 A2, 01.09.2011. Mimasu S; Umezawa N; Sato S; Higuchi T; Umehara T; Yokoyama S, Structurally Designed trans-2-Phenylcyclopropylamine Derivatives Potently Inhibit Histone Demethylase LSD1/KDM1, Biochemistry, 49, N:30, стр.:6494 - 6503, 2010. Hanae Benelkebir; Christopher (см. прод.)

RU 2 681 211 C2

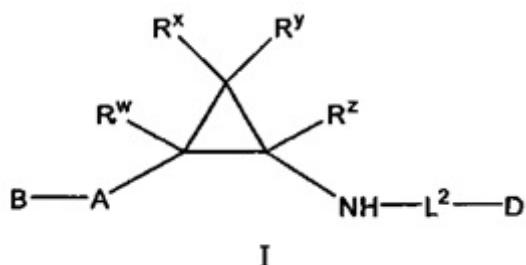
арилциклопропиламины, обладающие ингибирующей активностью лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1). 10 н. и 67 з.п. ф-лы, 3 табл.

R U

2 6 8 1 2 1 1

C 2

R U 2 6 8 1 2 1 1 C 2



(56) (продолжение):

Hodgkinson; Patrick J Duriez; Annette I Hayden; Rosemary A Bulleid; Simon J Crabb; Graham Packham; Ganesan A, Enantioselective synthesis of tranylcypromine analogues as lysine demethylase (LSD1) inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19, N:12, стр.:3709 - 3716, 2011. Gooden D M; Schmidt D M; Pollock J A; Kabadi A M; McCafferty D G, Facile Synthesis of Substituted trans-2-Arylcyclopropylamine Inhibitors of the Human Histone Demethylase LSD1 and Monoamine Oxidases A and B, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, N:10, стр.:3047 - 3051, 2008. EA 013965 B1, 30.08.2010.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 681 211<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*C07D 205/04* (2006.01)  
*C07D 207/14* (2006.01)  
*C07D 209/96* (2006.01)  
*C07D 211/56* (2006.01)  
*C07D 215/38* (2006.01)  
*C07D 221/20* (2006.01)  
*C07D 223/12* (2006.01)  
*C07D 309/14* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*C07D 205/04* (2016.08); *C07D 207/14* (2016.08); *C07D 209/96* (2016.08); *C07D 211/56* (2016.08); *C07D 215/38* (2016.08); *C07D 221/20* (2016.08); *C07D 309/14* (2016.08); *C07D 401/12* (2016.08); *C07D 405/12* (2016.08); *C07D 223/12* (2016.08); *A61K 31/44* (2016.08)

(21)(22) Application: 2014120210, 22.10.2012

(24) Effective date for property rights:  
22.10.2012

Registration date:  
05.03.2019

Priority:

(30) Convention priority:  
20.10.2011 EP 11382325.6;  
27.10.2011 EP 11382331.4;  
10.11.2011 US 61/558,367;  
10.11.2011 US 61/558,365

(43) Application published: 27.11.2015 Bull. № 33

(45) Date of publication: 05.03.2019 Bull. № 7

(85) Commencement of national phase: 20.05.2014

(86) PCT application:  
EP 2012/070898 (22.10.2012)

(87) PCT publication:  
WO 2013/057320 (25.04.2013)

Mail address:  
105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,  
sektiya 1, etazh 3, "EVROMARKPAT"

(72) Inventor(s):

ORTEGA-MUNOS Alberto (ES),  
FAJF Mattyu Kolin Tor (ES),  
MARTINELL-PEDEMONTE Mark (ES),  
ESTYARTE-MARTINES  
Mariya-de-los-Ankheles (ES),  
VALLS-VIDAL Nuriya (ES),  
KURTS Guido (ES),  
KASTRO-PALOMINO-LARIYA Khulio-Sesar  
(ES)

(73) Proprietor(s):

ORYZON GENOMICS S.A. (ES)

R  
U  
C  
2  
1  
1  
2  
1  
2  
1  
1  
2  
6  
8  
1  
2  
1  
1  
C  
2

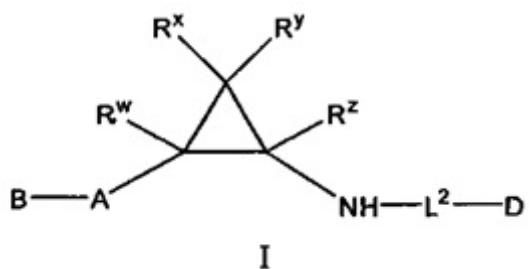
(54) (HETERO)ARYL CYCLOPROPYLAMINE COMPOUNDS AS LSD1 INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of formula I, as well as use thereof in the treatment or prevention of cancer or viral infection associated with LSD1.

R U 2 6 8 1 2 1 1 C 2



I.

EFFECT: obtaining novel compounds (hetero)aryl cyclopropylamines having inhibitory activity of lysine-specific demethylase-1 (LSD1).

77 cl, 3 tbl

R U 2 6 8 1 2 1 1 C 2

Настоящее изобретение относится к (гетеро)арилциклопропиламинам, предпочтительно к соединениям формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, более предпочтительно к соединениям формулы I и Ia, описанным и определенным в настоящем изобретении, и к их применению в терапии, включая, например, лечение или предупреждение рака, неврологического заболевания или вирусной инфекции.

Аберрантная экспрессия генов в пораженной ткани по сравнению с нормальной тканью является обычной характеристикой многих заболеваний людей. Это относится к раку и многим неврологическим заболеваниям, которые характеризуются измерениями характера экспрессии генов. Характер экспрессии генов в клетках регулируется на многих уровнях. Регулирование экспрессии генов может происходить путем модификации ДНК: метилирование промотора ДНК связано с подавлением экспрессии генов. Различные ингибиторы метилирования ДНК утверждены для клинического применения, включая широко распространенное средство видазу™. Другой класс модификаций включает гистоны, которые образуют белковый каркас, с которым обычно связана ДНК (обернута вокруг) в эукариотных клетках. Гистоны играют критически важную роль в организации ДНК и регулируемое обертывание ДНК вокруг гистонов и ее развертывание, что критически важно для регулирования экспрессии генов - обернутая ДНК обычно недоступна для транскрипции генов. Обнаружен целый ряд модификаций гистонов, включая ацетилирование гистона, метилирование лизина гистона, метилирование аргинина гистона, убиквенилирование гистона и сумоилирование гистона, многие из которых модифицируют доступность к ассоциированной ДНК с помощью механизма клеточной транскрипции. Эти гистонные метки служат для рекрутинга различных комплексов белков, участвующих в транскрипции и репрессии. Возрастающее количество исследований направлено на построение сложной картины того, как различные комбинации гистонных меток регулируют экспрессию генов клеточноспецифическим образом и для описания этой концепции предложен новый термин: гистонный код.

Прототипической гистонной меткой является ацетилирование гистона.

Гистонацетилтрансфераза и гистондезацетилазы являются каталитическими системами, участвующими в модулировании этой гистонной метки, хотя обычно эти ферменты являются частью многобелковых комплексов, содержащих другие белки, участвующие в считывании и модификации гистонных меток. Компоненты этих белковых комплексов обычно являются клеточноспецифическими и обычно включают регуляторы транскрипции, репрессоры, сорепрессоры, рецепторы, связанные с модулированием экспрессии генов (например, эстрогенный или андрогенный рецептор). Ингибиторы гистондезацетилазы меняют профиль ацетилирования хроматина гистона. В соответствии с этим в моделях *in vitro* и *in vivo* на животных показано, что ингибиторы гистондезацетилазы, такие как вориностат (SAHA), трихостатин A (TSA) и многие другие меняют экспрессию генов. В клинических условиях показано, что ингибиторы гистондезацетилазы проявляют активность при раке и исследовано их применение в онкологии и неврологических патологических состояниях и других заболеваниях.

Другой модификацией, которая участвует в регулировании экспрессии генов, является метилирование гистона, включая метилирование лизина и аргинина. Недавно было показано, что состояние метилирования лизина гистона важно для динамической регуляции экспрессии генов.

Группа ферментов, известных под названиями метилтрансферазы лизина гистона и деметилазы лизина гистона, участвуют в модификациях лизина гистона. Недавно установлено, что один конкретный фермент деметилаза лизина гистона человека,

названный лизинспецифической деметилазой-1 (LSD1) (Shi et al. (2004) Cell 119:941), участвует в этой критически важной модификации гистона. LSD1 обладает значительной степенью структурного сходства и гомологии/идентичности аминокислот с

полиаминоксидазами и моноаминоксидазами, которые все (т.е. MAO-A, MAO-B и LSD1)

5 являются flavinозависимыми аминоксидазами, которые катализируют окисление связей азот-водород и/или азот-углерод. Считают, что LSD1 является привлекательной мишенью для разработки новых лекарственных средств, предназначенных для лечения рака, неврологических заболеваний и других патологических состояний.

Известно, что содержащие циклопропиламин соединения ингибируют целый ряд

10 важных для медицины мишеней, включая аминоксидазы, такие как моноаминоксидаза А (MAO-A; или MAO A), моноаминоксидаза В (MAO-B; или MAOB), и лизинспецифическая деметилаза-1 (LSD1). Известно, что транилципромин (также известный под названием 2-фенилциклопропиламин), который является активным ингредиентом препарата парнат® и одним из наиболее известных примеров

15 циклопропиламина, ингибирует все эти ферменты. Поскольку ингибирование MAO-A может привести к нежелательным побочным эффектам, было бы желательно идентифицировать производные циклопропиламина, которые обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к LSD1 и одновременно не обладают или обладают значительно сниженной ингибирующей активностью по отношению к MAO-

20 A.

Ввиду отсутствия адекватных средств лечения таких патологических состояний, как рак и нейродегенерация, настоятельно необходимы лекарственные средства, влияющие на заболеваний, и лекарственные средства, которые воздействуют путем ингибирования новых мишеней. Поэтому необходима разработка ингибиторов LSD1, в особенности

25 таких, которые селективно ингибируют LSD1.

## **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к идентификации соединений и их применению для лечения или предупреждения заболеваний. Настоящее изобретение относится к (гетеро)арилциклопропиламинам, включая соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic и

30 предпочтительно соединения I, Ia и Ia-1, описанные и определенные в настоящем изобретении. Настоящее изобретение, в частности, относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic и предпочтительно соединению формулы I, Ia и Ia-1, фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, и предпочтительно соединение формулы I, Ia или Ia-1, и фармацевтически приемлемый носитель, и их

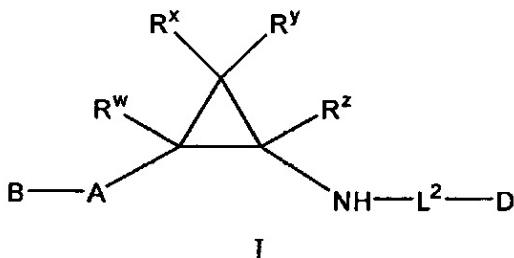
35 применению для лечения заболеваний. Одним применением соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic является применение для лечения или предупреждения рака. Другим применением соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic является ингибирование LSD1. Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic и предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, предназначенному для

40 применения для лечения или предупреждения заболевания человека. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic и предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, предназначенному для применения для лечения или предупреждения рака. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic и предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, предназначенному для

45 применения для лечения или предупреждения неврологического заболевания.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic и предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, предназначенному для применения для лечения или предупреждения вирусной инфекции.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к соединению формулы I и относится, в частности, к соединению формулы I, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства:



в которой:

A обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

15 В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

E обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или

20 гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 25 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

30 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

35 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо группы SO или группы SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим 40 количеством R<sup>3</sup>;

или L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 45 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы

I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп СО,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если

5 они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

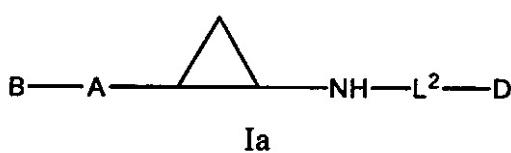
10 каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

15 каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

20 каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу; и

25 каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил.

30 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> все обозначают водород, т.е. соединению формулы Ia и относится, в частности, к соединению формулы Ia для применения в качестве лекарственного средства:



40 в которой:

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

45 Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

$L^2$  обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

5 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где

10 полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы

10 Ia через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп

15  $SO_2$ , и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

или  $L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая 25 насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы Ia через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

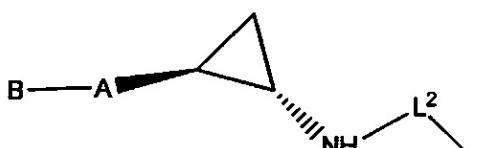
35 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1-C_8$ -алкил,  $C_2-C_8$ -алкенил,  $C_2-C_8$ -алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 40 галоген, галоген- $C_1-C_8$ -алкил, галоген- $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу,  $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1-C_8$ -алкил,  $C_2-C_8$ -алкенил, 45  $C_2-C_8$ -алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген- $C_1-C_8$ -алкил, галоген- $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу,  $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу; и

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, 5 сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу.

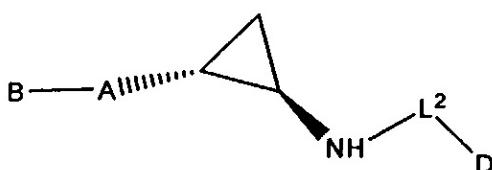
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia, определенному выше, в которой заместители циклопропильного фрагмента -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D находятся в транс-конфигурации, т.е. к соединению формулы Ia-1:



Ia-1

в которой группы и переменные формулы Ia-1, включая A, B, D, E, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, являются такими, как определено выше для соединения формулы Ia.

Приведенное выше химическое представление соединения формулы Ia-1 не означает указание на определенную стереохимическую конфигурацию двух хиральных центров циклопропильного кольца, а означает только указание на их относительную стереохимическую конфигурацию (транс). Таким образом, соединение формулы Ia-1 также можно представить в виде



Поэтому соединение формулы Ia-1 относится к отдельным оптически активным транс-изомерам, а также к любым их смесям

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, определенному выше, где каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, при условии, что по меньшей мере один из R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> не обозначает водород; так что ниже соединение обозначается, как соединение формулы Ib. В более предпочтительном варианте осуществления R<sup>W</sup> выбран из группы, включающей галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно из группы, включающей фтор и метил, и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает водород. Соединение формулы I, в которой R<sup>W</sup> выбран из группы, включающей галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно из группы, включающей фтор и метил, и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает водород, ниже обозначается, как соединение формулы Ic.

В объем настоящего изобретения также входят все изомеры, включая все стереоизомеры и их смеси, соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic. В объем настоящего изобретения также входят все соли и все сольваты, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входят все физические формы (включая аморфные и

кристаллические формы) любых таких соединений. Любое указание на соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, если не указано иное, следует понимать как указание на соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (соответственно), любой его изомер (включая любой его стереоизомер или любые их смеси), любую его соль (включая любую его фармацевтически приемлемую соль), любой его сольват (включая любой его фармацевтически приемлемый сольват) и любую его физическую форму.

Соединения формулы Ia, включая также соединения формулы Ia-1, являются особенно предпочтительными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении. Наиболее предпочтительными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются соединения формулы Ia-1.

Любая химическая структура или формула, приведенная в настоящем изобретении, также характеризует немеченные формы, а также изотопно-меченные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Изотопно-меченные соединения обладают структурами, описываемыми формулами, приведенными в настоящем изобретении, за исключением того, что один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающими указанными атомными массами или массовыми числами. Примеры изотопов, которые можно вводить в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{8}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Такие изотопно-меченные соединения применимы для изучения метаболизма (предпочтительно содержащие  $^{14}\text{C}$ ), изучения кинетики реакций (содержащие, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), в методологиях детектирования и визуализации [таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая исследование распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, меченое с помощью  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$  соединение может быть особенно предпочтительным для исследований с помощью ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, предпочтительно дейтерием (т.е.  $^2\text{H}$ ), может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенной длительностью полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз. Особенно предпочтительными являются дейтерированные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, т.е. соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, указанное выше, в котором один или большее количество атомов водорода заменены на дейтерий. Изотопно-меченные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по методикам, раскрытым в схемах или в примерах и синтезах, описанных ниже, путем замены не содержащего изотопа реагента на легко доступный изотопно-меченный реагент. В дополнение к немеченым формам в объем настоящего изобретения входят все изотопно-меченные формы соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic.

В соединении формулы I, Ia, Ib или Ic заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D циклопропильного фрагмента предпочтительно находятся в трансконфигурации.

Соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic являются активными ингибиторами LSD1 и поэтому они могут быть применимы для лечения или предупреждения любого заболевания, связанного с LSD1.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic и фармацевтически приемлемый

носитель. Предпочтительные варианты осуществления соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, предназначенные для использования в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, более подробно определены и описаны ниже в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или

- 5 предупреждения заболевания, включающий введение пациенту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (описанного выше или определенного в его предпочтительных вариантах осуществления, описанных ниже), эффективном для лечения или предупреждения указанного заболевания. В одном варианте осуществления
- 10 таким заболеванием является заболевание, связанное с LSD1.

Родственным объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (описанное выше или определенное в его предпочтительных вариантах осуществления, описанных ниже) для применения в качестве лекарственного средства. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится

- 15 к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, предназначенному для применения для лечения или предупреждения заболевания, связанного с LSD1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является ингибирования активности LSD1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, достаточного для ингибирования активности LSD1.

- 20 Предпочтительно, если пациентом является человек. Родственным объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, определенное в настоящем изобретении, предназначенное для применения в качестве ингибитора LSD1.

Предпочтительные варианты осуществления соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, предназначенных для применения в настоящем изобретении, являются такие, как

- 25 более подробно описанные ниже.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или

предупреждения рака, включающий введение пациенту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или определенного в вариантах осуществления,

- 30 более подробно описанных в настоящем изобретении), достаточного для лечения или предупреждения такого рака. Родственным объектом настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения рака где указанный рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак кожи, рак крови (например, лейкоз,

- 35 включая, например, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), или волосатоклеточный лейкоз), лимфому и миелому, включающему введение пациенту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, количества соединения

- 40 формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или определенного в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), достаточного для лечения или предупреждения такого рака. В еще более предпочтительном объекте указанный рак выбран из группы, включающей рак предстательной железы, рак

- 45 головного мозга, колоректальный рак, рак легких, рак молочной железы, рак кожи и рак крови. В одном предпочтительном объекте раком является рак предстательной железы. В одном предпочтительном объекте раком является рак легких. В одном предпочтительном объекте раком является рак головного мозга. В одном предпочтительном объекте раком является рак крови (например, лейкоз, включая,

например, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), или волосатоклеточный лейкоз). В одном предпочтительном объекте раком является рак молочной железы. В одном

- 5 предпочтительном объекте раком является колоректальный рак. В одном предпочтительном объекте раком является лимфома. В одном предпочтительном объекте раком является миелома. В предпочтительном варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, достаточного для лечения или предупреждения указанного рака. В
- 10 предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic является количеством, достаточным для ингибирования LSD1. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистона. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является
- 15 количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-4. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-9. Хотя настоящее изобретение относится и к лечению, и к предупреждению рака, лечение рака является особенно предпочтительным.

- 20 Родственным объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или определенного в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), предназначенному для применения для лечения рака. Другим родственным объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, предназначенному для применения
- 25 для лечения или предупреждения рака где указанный рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак кожи, рак крови (например, лейкоз, включая, например, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический
- 30 лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), или волосатоклеточный лейкоз), лимфому и миелому. В более предпочтительном объекте указанный рак выбран из группы, включающей рак предстательной железы, рак головного мозга, колоректальный рак, рак легких, рак молочной железы, рак кожи и рак крови. В одном предпочтительном объекте раком является рак предстательной железы. В одном
- 35 предпочтительном объекте раком является рак легких. В одном предпочтительном объекте раком является рак головного мозга. В одном предпочтительном объекте раком является рак крови (например, лейкоз, включая, например, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый
- 40 лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), или волосатоклеточный лейкоз). В одном предпочтительном объекте раком является рак молочной железы. В одном предпочтительном объекте раком является колоректальный рак. В одном предпочтительном объекте раком является лимфома. В одном предпочтительном варианте осуществления вводят
- 45 терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, достаточное для лечения или предупреждения указанного рака. В предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic является количеством, достаточным для ингибирования LSD1. В другом

предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистона. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-5. 4. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-9.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения неврологического заболевания (например, нейродегенеративное 10 заболевание), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), достаточного для лечения или предупреждения указанного неврологического заболевания. Родственным объектом настоящего изобретения 15 является способ лечения или предупреждения неврологического заболевания где указанное неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, слабоумие с тельцами Леви или лобно-височное слабоумие, предпочтительно выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, 20 болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона или слабоумие с тельцами Леви, включающему введение пациенту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в таком лечении или предупреждении, количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или определенного в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), достаточного для лечения или предупреждения 25 такого неврологического заболевания. В предпочтительном варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, достаточного для лечения или предупреждения указанного неврологического заболевания. В предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic является количеством, 30 достаточным для ингибирования LSD1. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистона. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-4. В другом предпочтительном 35 объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-9.

Другим родственным объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанное в настоящем изобретении), предназначенному для 40 применения для лечения или предупреждения неврологического заболевания (например, нейродегенеративное заболевание). В одном варианте осуществления указанное неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, слабоумие с тельцами Леви и лобно-височное слабоумие, предпочтительно 45 выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и слабоумие с тельцами Леви. В предпочтительном варианте осуществления вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, достаточное для лечения или предупреждения указанного

неврологического заболевания. В предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic является количеством, достаточным для ингибиования LSD1. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистона. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-4. В другом предпочтительном объекте терапевтически эффективное количество является количеством, достаточным для модулирования степени метилирования гистон-3-лизина-9.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения или предупреждения вирусной инфекции, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту (предпочтительно человеку) количества соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), достаточного для лечения или предупреждения указанной вирусной инфекции. В родственном объекте настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), предназначенному для применения для лечения или предупреждения вирусной инфекции. В одном конкретном варианте осуществления вирусной инфекцией является инфекция, вызванная вирусом герпеса. В более предпочтительном варианте осуществления инфекция вирусом герпеса вызвана и/или связана с вирусом герпеса, выбранным из группы, включающей HSV-1, HSV-2 и вирус Эпштейна-Барра. В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызвана и/или связана с ВИЧ. В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызвана и/или связана с гепаднавирусом (т.е. вирусом семейства Hepadnaviridae), предпочтительно вирусом гепатита C (HBV). В другом варианте осуществления вирусная инфекция вызвана и/или связана с flavivирусом (т.е. вирусом семейства Flaviviridae), предпочтительно вирусом гепатита C (HCV), вирусом желтой лихорадки, вирусом Западного Нила, вирусом денге или вирусом японского энцефалита и более предпочтительно HCV. В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу для лечения или предупреждения реактивации вируса после латентного периода, способ включает введение индивидууму (предпочтительно человеку) соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении). В соответствии с этим настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении), предназначенному для применения для лечения или предупреждения реактивации вируса после латентного периода. В предпочтительном варианте осуществления вирусом, который реагирует, является вирус герпеса. В более предпочтительном варианте осуществления вирус герпеса, который реагирует, выбран из группы, включающей HSV-1, HSV-2 и вирус Эпштейна-Барра. В еще более предпочтительном варианте осуществления вирусом, который реагирует, является HSV. В другом предпочтительном варианте осуществления вирусом, который реагирует, является ВИЧ.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении) для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения рака. В предпочтительном

варианте осуществления указанный рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак кожи, рак крови (например, лейкоз, включая, например, острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз,

- 5 хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), или волосатоклеточный лейкоз), лимфому и миелому.

Еще одни объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении) для приготовления

- 10 лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения неврологического заболевания (например, нейродегенеративного заболевания). В предпочтительном варианте осуществления указанное заболевание выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, слабоумие с тельцами Леви или лобно-  
15 височное слабоумие, предпочтительно выбрано из группы, включающей депрессию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, и слабоумие с тельцами Леви.

Еще одни объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления,

- 20 более подробно описанных в настоящем изобретении) для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусной инфекции. В предпочтительном варианте осуществления указанной вирусной инфекцией является инфекция, вызванная вирусом герпеса (например, инфекция, вызванная вирусом герпеса, вызванная и/или связана с вирусом герпеса, выбранным из группы, включающей  
25 HSV-1, HSV-2 и вирус Эпштейна-Барра) или вирусная инфекция вызвана и/или связана с ВИЧ. В другом предпочтительном варианте осуществления указанная вирусная инфекция вызвана и/или связана с гепаднавирусом, предпочтительно с вирусом гепатита B (HBV). В другом варианте осуществления указанная вирусная инфекция вызвана и/или связана с флавивирусом, предпочтительно с вирусом гепатита C (HCV), вирусом  
30 желтой лихорадки, вирусом Западного Нила, вирусом денге или вирусом японского энцефалита и более предпочтительно с HCV.

Еще одни объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (определенного выше или в вариантах осуществления, более подробно описанных в настоящем изобретении) для приготовления

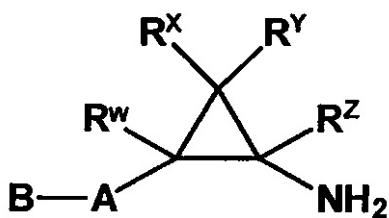
- 35 лекарственного средства для лечения или предупреждения реактивации вируса после латентного периода. В предпочтительном варианте осуществления вирусом, который реактивируется, является вирус герпеса (например, HSV-1, HSV-2 или вирус Эпштейна-Барра), HSV или ВИЧ.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ идентификации

- 40 соединения, которое является селективным ингибитором LSD1, способ включает выбор или получение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, определенного в настоящем изобретении, и определение способности указанного соединения ингибировать LSD1 и MAO-A и/или MAO-B, где соединение, которое ингибирует LSD1 в большей степени, чем MAO-A и/или MAO-B, идентифицируют, как селективный ингибитор LSD1.

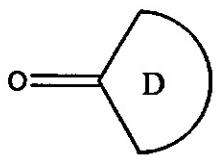
- 45 Соединение этого объекта, которое является ингибитором LSD1, можно использовать для лечения заболевания, предпочтительно заболевания человека.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы I или его соли, который включает реакцию соединения формулы II

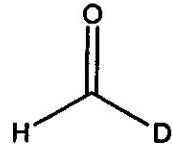


II

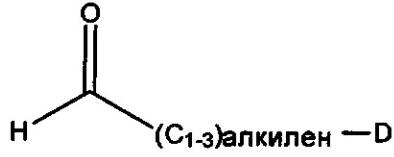
10 в которой А, В, R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, R<sup>Z</sup> обладают значениями, раскрытыми выше для соединения формулы I, с соединением формулы IIIa, IIIb или IIIc



IIIa



IIIb



IIIc

20 где D обладает значением, раскрытым выше для соединения формулы I, и в которой любая аминогруппа, которая может содержаться в D, необязательно защищена защитной группой,

в присутствии восстановительного реагента с последующим удалением любой защитной группы, которая может содержаться. Восстановительным реагентом может являться, например, борогидрид, такой как борогидрид натрия или триацетоксиборогидрид натрия.

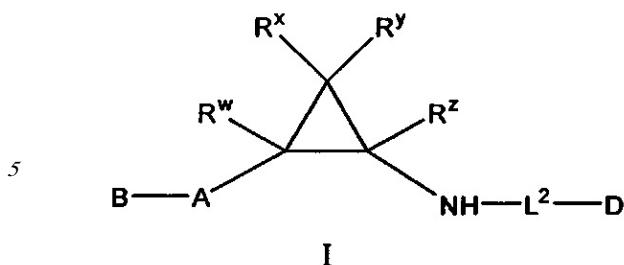
25 Если не приведено другое определение, то все технические и научные термины, использующиеся в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно использовать методики и материалы, 30 сходные с описанными в настоящем изобретении или эквивалентные им, подходящие методики и материалы описаны ниже. В случае противоречий необходимо руководствоваться настоящим описанием, включая определения. Кроме того, материалы, методики и примеры являются лишь иллюстративными и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих.

35 Другие особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны из приведенного ниже подробного описания и из формулы изобретения.

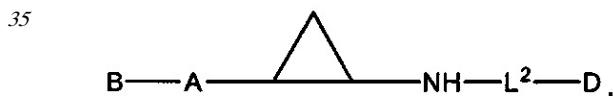
#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к идентификации соединений и их применению для лечения и предупреждения заболеваний. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I, Ia Ia-1, Ib или Ic и фармацевтически приемлемый носитель, и их применению для лечения заболеваний. Одним применением соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic является применение для лечения рака.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I и относится, в частности, 45 к соединению формулы I для применения в качестве лекарственного средства.



В соединении формулы I, каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил. В одном варианте осуществления каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород, фтор и  $C_1$ - $C_4$ -алкил, предпочтительно из группы, включающей водород, фтор и метил. В другом варианте осуществления каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород и фтор. В другом варианте осуществления  $R^w$  обозначает фтор и каждый  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил; предпочтительно,  $R^w$  обозначает фтор и каждый  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород. В другом варианте осуществления  $R$  обозначает фтор и каждый  $R^w$ ,  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил; предпочтительно,  $R^z$  обозначает фтор и каждый  $R^w$ ,  $R^x$  и  $R^y$  обозначает водород. В другом варианте осуществления  $R^w$  и  $R^z$  обозначают фтор и каждый  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил; предпочтительно,  $R^w$  и  $R^z$  обозначают фтор и каждый  $R^x$  и  $R^y$  обозначает водород. В предпочтительном варианте осуществления  $R^w$  выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил, предпочтительно из группы, включающей водород, фтор и метил, и каждый  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород. В более предпочтительном варианте осуществления каждого  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород. Соединение формулы I где каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород, является соединением формулы Ia, которая может быть представлена следующим образом:



Ia

40 В другом варианте осуществления в соединении формулы I каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил, при условии, что по меньшей мере один из  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  не обозначает водород, этим соединением является соединение формулы Ib. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^w$  выбран из группы, включающей галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил, предпочтительно фтор и метил, и каждый  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород. Соединение формулы I, в которой  $R^w$  выбран из группы, включающей галоген и  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

предпочтительно фтор и метил, и каждый  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  обозначает водород, является соединением формулы Ic. Предпочтительно, в соединении формулы Ic  $R^w$  обозначает метил.

5 Настоящее изобретение также относится к соединению формулы Ia, Ia-1, Ib и Ic, определенному выше, и, в частности, к соединению формулы Ia, Ia-1, Ib и Ic, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства.

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic группа A обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или

10 большим количеством  $R^1$ . В одном варианте осуществления A обозначает арил (предпочтительно фенил или нафтил), необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ . В предпочтительном варианте осуществления A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ . В другом конкретном

15 варианте осуществления A обозначает нафтил (предпочтительно 2-нафтил), необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ . В другом варианте осуществления A обозначает гетероарил, необязательно замещенный одним или

большим количеством  $R^1$ . В более предпочтительном варианте осуществления A обозначает моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или

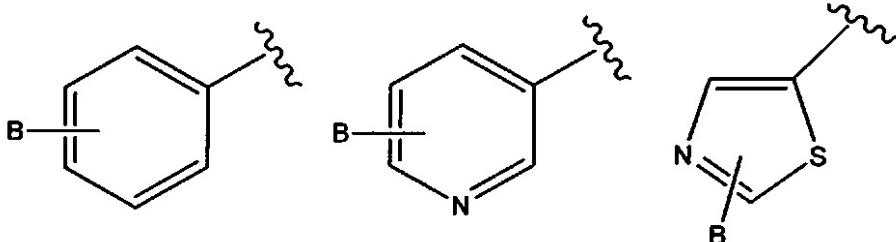
20 большим количеством  $R^1$ . В предпочтительном варианте осуществления A обозначает фенил, нафтил или моноциклический гетероарил, где указанный фенил, указанный нафтил или указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или

большим количеством  $R^1$ . Предпочтительно, если A обозначает моноциклический 25 арил (т.е. фенил) или моноциклический гетероарил, где указанный моноциклический арил или указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или

большим количеством  $R^1$ . Более предпочтительно, если A обозначает фенил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, или тиазолил, где A (т.е. указанный фенил, м пиридинил, 30 указанный тиофенил, указанный пирролил, указанный фуранил или указанный тиазолил)

необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ . Еще более предпочтительно, если A обозначает фенил, пиридинил или тиазолил, где A необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ . Еще более предпочтительно, если A обозначает фенил, 3-пиридинил или 5-тиазолил, как показано ниже:

35



40

где A необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ . В одном варианте осуществления A обозначает фенил или пиридинил, предпочтительно фенил или 3-пиридинил. В другом варианте осуществления A обозначает фенил. В другом варианте

45 осуществления A обозначает пиридинил, предпочтительно 3-пиридинил. В другом варианте осуществления A обозначает тиазолил, предпочтительно 5-тиазолил. В одном варианте осуществления A содержит 0, 1 или 2 заместителя  $R^1$ . В другом варианте осуществления

А содержит 0 или 1 заместитель R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А содержит 0 заместителей R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А содержит 1 или 2 заместителя R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А содержит 1 заместитель R<sup>1</sup>. В приведенных выше 5 вариантах осуществления, в которых А содержит 0, 1 или 2 заместителя R<sup>1</sup>, полное количество заместителей R<sup>1</sup> определено, как включающее возможность того, что В может обозначать R<sup>1</sup>. В соответствии с этим, если А содержит 0 заместителей R<sup>1</sup>, то В не обозначает R<sup>1</sup>.

10 В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, В обозначает водород, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-Е. В одном варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-Е. В другом варианте осуществления В обозначает водород или R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления В обозначает водород. 15 В другом варианте осуществления В обозначает R<sup>1</sup>.

15 В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления Е обозначает арильную группу (например, фенил, нафтил или антраценил), необязательно замещенный одним или 20 большим количеством R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е обозначает гетероарильную группу (например, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазинил, пиридазинил, пиразинил, пирамидинил, хинолил, индолил, пиразолил, индазолил, имидазолил или

25 бензимидазолил), необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е обозначает пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазинил, пиридазинил, пиразинил, пирамидинил, хинолил, индолил, индазолил, имидазолил или бензимидазолил, где указанный пиридинил, указанный тиофенил, указанный пирролил, указанный фуранил, указанный тиазолил, указанный оксазолил, указанный изоксазолил, указанный оксадиазолил, указанный тиадиазолил, указанный триазинил, указанный пиридазинил, указанный пиразинил, указанный пирамидинил, указанный хинолил, указанный индолил, указанный индазолил, указанный имидазолил или указанный бензимидазолил

30 необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>. Предпочтительно, если Е обозначает моноциклический арил (т.е. фенил) или моноциклический гетероарил, где указанный моноциклический арил или указанный моноциклический гетероарил

35 необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>. В одном предпочтительном варианте осуществления Е обозначает фенил или пиридинил, где указанный фенил или указанный пиридинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>. В

40 одном варианте осуществления Е содержит 0, 1, 2 или 3 заместителя R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е содержит 0, 1 или 2 заместителя R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е содержит 0 или 1 заместитель R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления

45 Е содержит 0 заместителей R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е содержит 1 заместитель R<sup>2</sup>. Предпочтительно, если Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления Е обозначает

фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или двумя R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним R<sup>2</sup>. В другом варианте осуществления Е обозначает фенил. В другом варианте осуществления Е обозначает фенил, замещенный одним, двумя или тремя,

предпочтительно одним или двумя R<sup>2</sup>. В другом предпочтительном варианте осуществления Е обозначает гетероарил, предпочтительно моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством (предпочтительно одним, двумя или тремя) R<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления Е обозначает гетероарил, предпочтительно моноциклический гетероарил. В другом варианте осуществления Е обозначает гетероарил (предпочтительно моноциклический гетероарил), замещенный одним, двумя или тремя, предпочтительно одним или двумя, R<sup>2</sup>.

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен. Предпочтительно, если указанный гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, или -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-, где x равно 1, 2, 3 или 4; еще более предпочтительно, если указанные группы -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- . Более предпочтительно, если указанный гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен представляет собой -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- и -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В одном варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, -CH<sub>2</sub>- , CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH- или -CH<sub>2</sub>-NH-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает -NH- или -CH<sub>2</sub>-NH-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен; предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, -CH<sub>2</sub>- , CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-; более предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-; еще более предпочтительно L<sup>1</sup> -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-; и особенно предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает -CH<sub>2</sub>-O-. В другом варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, -SO<sub>2</sub>NH- или -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, где x равно 1, 2, 3 или 4; предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-,

$C_1\text{-}C_4$ -алкилен или  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ , и более предпочтительно, если  $L^1$  обозначает  $-\text{O-}$ ,  $-\text{NH-}$  или  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ . Предпочтительно, если во всех этих вариантах осуществления, указанные группы  $-(\text{CH}_2)_x\text{-NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связаны с кольцом А через атом N или O 5 соответственно и связаны с кольцом Е через группу  $-\text{CH}_2-$ .

В одном варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  или 10  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где группы  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  и  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу  $-\text{CH}_2-$ . В другом варианте

осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает фенил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазинил, 15 пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хинолил, индолил, индазолил, имидазолил или бензимидазолил, где указанный фенил, указанный пиридинил, указанный тиофенил, указанный пирролил, указанный фуранил, указанный тиазолил, указанный оксазолил, указанный изоксазолил, указанный оксадиазолил, указанный тиадиазолил, указанный триазинил, указанный пиридазинил, указанный пиразинил, указанный пиримидинил, 20 указанный хинолил, указанный индолил, указанный индазолил, указанный имидазолил или указанный бензимидазолил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где группы  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  и  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом

25 Е через группу  $-\text{CH}_2-$ . В другом варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{NH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где группы  $-\text{CH}_2\text{-NH-}$  и  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через

30 группу  $-\text{CH}_2-$ . В другом варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где группа  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-\text{CH}_2-$ . В другом

35 варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где группа  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-\text{CH}_2-$ .

40 В другом варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ ; и  $L^1$  обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает  $-L^1\text{-E}$ ; Е обозначает арил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил,

45 тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазинил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хинолил, индолил, индазолил, имидазолил или бензимидазолил, где указанный арил, указанный пиридинил, указанный тиофенил, указанный пирролил, указанный фуранил, указанный тиазолил, указанный оксазолил, указанный изоксазолил, указанный оксадиазолил, указанный тиадиазолил, указанный триазинил, указанный

пиридинил, указанный пиразинил, указанный пиримидинил, указанный хинолил, указанный индолил, указанный индазолил, указанный имидазолил или указанный бензимидазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает арил, где указанный арил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает пиридинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает арил или гетероарил; и L<sup>1</sup> обозначает связь. В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает -CH<sub>2</sub>-O-, где группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает гетероарил (предпочтительно моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридинил), где указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает -CH<sub>2</sub>-O-, где группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает -CH<sub>2</sub>-O-, где группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, -SO<sub>2</sub>NH- или -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, где x равно 1, 2, 3 или 4, предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или -CH<sub>2</sub>-NH-, и более предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH- или -CH<sub>2</sub>-NH- где группа -CH<sub>2</sub>-NH- связана с кольцом А через атом N и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В другом варианте осуществления В обозначает -L<sup>1</sup>-E; Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и L<sup>1</sup> обозначает -NH- или -CH<sub>2</sub>-NH-, где группа -CH<sub>2</sub>-NH- связана с кольцом А через атом N и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклик, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. Если в кольце А содержится

более одного заместителя R<sup>1</sup>, они могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген,

- 5 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген,
- 10 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил,
- 15 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу.

В другом варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например,

- 20 трифторметил), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил (например, циклопропил). В другом варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы,

- 25 включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-
- 30 карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. Если в кольце E содержится более одного заместителя R<sup>2</sup>, они могут быть одинаковыми или разными. В одном варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, циклил, гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил,
- 35 галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, циклил, гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, N-сульфонамидную

- 40 группу и C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген (например, фтор или хлор), галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил (например, трифторметил) и сульфонамидную группу (предпочтительно N-сульфонамидную группу). В другом варианте осуществления
- 45 каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил и N-сульфонамидную группу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген,

галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил и -NR'SO<sub>2</sub>R (где R и R' являются такими, как определено ниже в настоящем изобретении; предпочтительно R' обозначает H и R обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил (например, метил, этил или изопропил) или R' обозначает H и R обозначает

- 5 необязательно замещенный фенил). В другом варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген и галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил. В другом варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген и галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил. В другом
- 10 варианте осуществления каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, хлор, фтор или трифторметил. В другом варианте осуществления кольцо Е замещено одним R<sup>2</sup> и указанный R<sup>2</sup> обозначает N-сульфонамидную группу, т.е. -NR'SO<sub>2</sub>R (где R и R' являются такими, как определено ниже в настоящем изобретении; предпочтительно, если R' обозначает H и R обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил
- 15 (например, метил, этил или изопропил) или R' обозначает H и R обозначает необязательно замещенный фенил).

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, L и D обладают следующими значениями:

- L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:
- (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и
- (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая
- 25 система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I (т.е. формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic соответственно) через кольцевой атом C,

- где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или
- 30 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,
- где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

35 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

или L<sup>2</sup> обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

- (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и
- (iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,
- 45 где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I (т.е. формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic соответственно) через кольцевой атом C,
- где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

5 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В одном варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

10 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

15 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулой I, Ia, Ia-1, Ib или Ic через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

20 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

25 Таким образом, D может представлять собой моноциклическое кольцо (группу i) или полициклическое кольцо (группу ii). "Полициклическая кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, содержащую 2 или большее количество колец, предпочтительно содержащую 2 (т.е. бициклическую) или (т.е. трициклическую) кольца, и эти кольца могут быть сконденсированы, соединены мостиками или представлять собой спиросочлененные кольца или любую их комбинацию.

30 Так, трициклические кольца включают, например, три сконденсированных кольца или два сконденсированных друг с другом кольца, одно из которых представляет собой спиросочлененное бициклическое кольцо. Конденсированное кольцо при использовании в настоящем изобретении означает, что два кольца связаны друг с другом с помощью

35 двух соседних кольцевых атомов, общих для обоих колец. Мостиковое кольцо при использовании в настоящем изобретении означает, что кольцо содержит соединительную группу -(C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- , связывающую друг с другом любые два несоседних атома углерода

или азота кольца, где p равно 1 или 2 и каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил. Спиросочлененное кольцо при использовании в настоящем изобретении означает два кольца, связанные друг с другом с помощью одного атома углерода, общего для обоих колец.

40 Кольцо D может содержать 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (i) или от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (ii). В одном варианте осуществления D содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (i) или от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (ii), где кольцо D содержит по меньшей мере 1 атом N. В другом

варианте осуществления циклическая группа (i) содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S. В другом варианте осуществления циклическая группа (i) содержит 1 атом N. В другом варианте осуществления циклическая группа (ii) содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S. В другом варианте осуществления циклическая группа (ii) содержит 1 или 2 атома N.

Циклическая группа (ii), определенная выше, означает 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо. Таким образом, одно кольцо, являющееся частью

- 10 циклической группы (ii), должно быть насыщенным гетероциклическим кольцом, а другое кольцо (кольца) может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Следует понимать, что в полициклической кольцевой группе (ii) насыщенное гетероциклическое кольцо, которое сконденсировано с ароматическим кольцом, все же следует считать насыщенным
- 15 гетероциклическим кольцом, даже если два соседних кольцевых атома, общие для обоих колец (т.е. общие для насыщенного гетероциклического кольца и ароматического кольца), связаны двойной связью. В соответствии с этим циклической группой (ii) также может быть, например, насыщенное гетероциклическое кольцо, которое сконденсировано с ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.
- 20 В одном варианте осуществления циклической группой (ii) является насыщенная полициклическая кольцевая система, т.е. все кольца, образующие циклическую группу (ii), являются насыщенными.

D (т.е. группы (i) или (ii)) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C. В случае циклической группы (ii) атом C, связывающий D с остальной частью соединения формулы I, может находиться в любом из колец и таким образом может находиться в насыщенном гетероциклическом кольце или в любом другом кольце, являющемся частью циклической группы (ii).

D, т.е. циклическая группа (i) или (ii) может быть необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>, которые могут быть одинаковыми или разными и могут находиться у любого доступного атома углерода или азота циклической группы (i) или в любом из колец циклической группы (ii). В одном варианте осуществления заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C. В другом варианте осуществления D не замещен каким-либо R<sup>3</sup>.

- 35 В одном варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и  
 40 (ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

- 45 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I (т.е. с остальной частью соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic соответственно) через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они

содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

5 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

10 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) содержит по меньшей мере один атом N, где

15 циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

20 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

25 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

30 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) содержит по меньшей мере один атом N,

35 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

40 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую 45 группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая

система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или

5 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую 10 группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая 15 кольцевая система содержит от 1 до 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

20 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

25 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

30 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и

(ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

35 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и

40 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

45 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N, и

(ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит 1 атом N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы

I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим

<sup>5</sup> количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

<sup>10</sup> 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

<sup>15</sup> где циклическая группа (i) или (ii) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

<sup>20</sup> где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

<sup>25</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>, где указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

<sup>30</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и где

<sup>35</sup> кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей O и S, где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

<sup>40</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и где

<sup>45</sup> кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,  
где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

5 где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с  
образованием независимо группы SO или группы SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 6-членное  
моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом,  
10 выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,  
где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

15 где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с  
образованием независимо группы SO или группы SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 3-7-членное  
моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N,

20 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,  
где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

25 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает пиперидинил,  
где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,  
где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

30 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает пиперидинил,  
где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через  
кольцевой атом C, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством  
R<sup>3</sup>.

35 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает пиперидинил,  
где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через  
кольцевой атом C, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

40 R<sup>3</sup>, где указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у атома  
(атомов) C указанного пиперидинового кольца.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 4-пиперидинил,  
необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

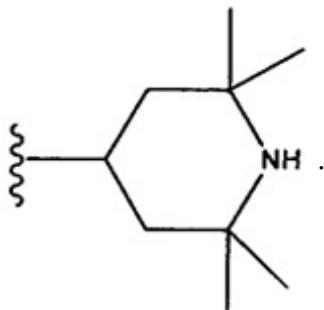
45 В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает 4-пиперидинил,  
необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>3</sup>,

где указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у атома

(атомов) С указанного пиперидинового кольца.

В предпочтительном варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 4-пиперидинил.

5 В другом конкретном варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает группу следующей формулы:



15 В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

20 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

25 где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 30 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

35 где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В предпочтительном варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит

40 по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит 1 или 2 атома N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

45 где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В предпочтительном варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы,

включающей формулы (a), (b), (c) и (d)



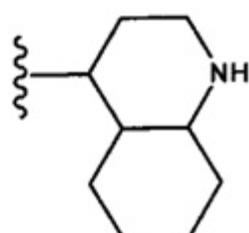
(a)



(b)



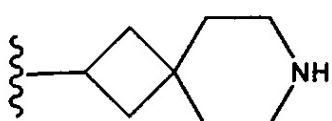
(c)



(d)

где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ . Указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, может находиться в любом доступном положении, включая положение у атома N.

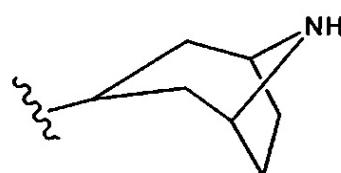
В другом конкретном варианте осуществления  $L^2$  обозначает связь и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b) и (c)



(a)



(b)



(c)

где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ . Указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, может находиться в любом доступном положении, включая положение у атома N.

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1-C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулой I, Ia, Ia-1, Ib или Ic через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если

они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

Таким образом, D может представлять собой моноциклическое насыщенное кольцо (группу iii) или полициклическое насыщенное кольцо (группу iv). "Полициклическая насыщенная кольцевая система" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, содержащую 2 или большее количество насыщенных колец, предпочтительно содержащую 2 (т.е. бициклическую) или (т.е. трициклическую) насыщенных колца, и эти колца могут быть сконденсированы, соединены мостиками или представлять собой спиросочлененные колца или любую их комбинацию. Так, трициклические колца включают, например, три сконденсированных колца или два сконденсированных друг с другом колца, одно из которых представляет собой спиросочлененное бициклическое кольцо. Конденсированное кольцо при использовании в настоящем изобретении означает, что два колца связаны друг с другом с помощью двух соседних кольцевых атомов, общих для обоих колец. Мостиковое кольцо при использовании в настоящем изобретении означает, что кольцо содержит соединительную группу -(C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, связывающую друг с другом любые два несоседних атома углерода или азота колца, где p равно 1 или 2 и каждый R<sup>a</sup> независимо обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил. Спиросочлененное кольцо при использовании в настоящем изобретении означает два колца, связанные друг с другом с помощью одного атома углерода, общего для обоих колец.

Кольцо D может содержать 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (iii) или от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S в случае циклической группы (iv). В одном варианте осуществления D содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (iii) или от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, в случае циклической группы (iv), где кольцо D содержит по меньшей мере 1 атом N. В другом варианте осуществления циклическая группа (iii) содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S. В другом варианте осуществления циклическая группа (iv) содержит 1 атом N. В другом варианте осуществления циклическая группа (iii) содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S. В другом варианте осуществления циклическая группа (iv) содержит 1 или 2 атома N.

Циклическая группа (iv), определенная выше, означает 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо. Таким образом, одно кольцо, являющееся частью циклической группы (iv), должно быть насыщенным гетероциклическим кольцом, а другое кольцо (кольца) может быть насыщенным, карбоциклическим или гетероциклическим кольцом.

D (т.е. группы (iii) или (iv)) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C. В случае циклической группы (iv) атом C, связывающий D с остальной частью соединения формулы I, может находиться в любом из колец и таким образом может находиться в насыщенном гетероциклическом кольце или в любом другом (карбоциклическом или гетероциклическом) насыщенном кольце, являющемся частью циклической группы (iv).

D, т.е. циклическая группа (iii) или (iv) может быть необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>, которые могут быть одинаковыми или разными и могут находиться у любого доступного атома углерода или азота циклической группы (iii) или в любом из колец циклической группы (iv). В одном варианте осуществления заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C. В другом варианте осуществления D не замещен каким-либо R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) содержит по меньшей мере один атом N, где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I (т.е. с остальной частью соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic соответственно) через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

5 (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая

10 (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO, и

15 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

20 (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит 1 атом N,

25 где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO, и

30 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

35 (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где

30 полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 гетероатома, независимо

выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

45 где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ , где указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

5 В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $\text{-CH}_2\text{-}$  или  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ) и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

10 где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп  $\text{CO}$ ,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп  $\text{SO}$  или групп  $\text{SO}_2$ , и

15 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $\text{-CH}_2\text{-}$  или  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ) и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей O и S,

20 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп  $\text{CO}$ ,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся,

25 необязательно окислены с образованием независимо групп  $\text{SO}$  или групп  $\text{SO}_2$ , и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $\text{-CH}_2\text{-}$  или  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ) и D обозначает 30 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп  $\text{CO}$ ,

35 где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с

образованием независимо группы  $\text{SO}$  или группы  $\text{SO}_2$ , и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно

40 линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $\text{-CH}_2\text{-}$  или  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ) и D обозначает 6-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно

45 окислены с образованием групп  $\text{CO}$ ,

где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с

образованием независимо группы  $\text{SO}$  или группы  $\text{SO}_2$ , и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает пиперидинил,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, и где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^3$ , где указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у атома (атомов) C указанного пиперидинового кольца.

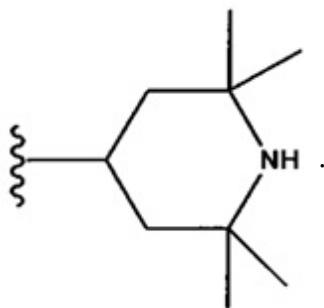
В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает 4-пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает 4-пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^3$ , где указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у атома (атомов) C указанного пиперидинового кольца.

В предпочтительном варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и D обозначает 4-пиперидинил.

В другом конкретном варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )

и D обозначает группу следующей формулы:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает азетидинил, где указанный азетидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и где указанный азетидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает 3-азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,  
где один или большее количество кольцевых атомов С в D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и  
где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит 1 или 2 атома N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,  
где один или большее количество кольцевых атомов С в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен (предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b), (c) и



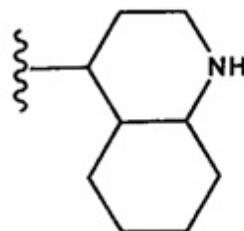
(a)



(b)



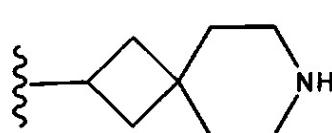
(c)



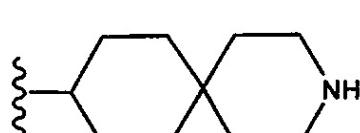
(d)

где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ . Указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, может находиться в любом доступном положении, включая положение у атома N.

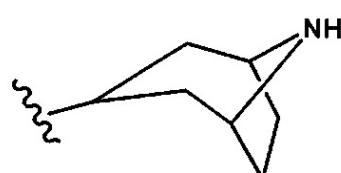
В другом варианте осуществления  $L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен (предпочтительно линейный  $C_1-C_4$ -алкилен, более предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ) и D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b) и (c)



(a)



(b)



(c)

где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ . Указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, может находиться в любом доступном положении, включая положение у атома N.

В соединении формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1-C_8$ -алкил,  $C_2-C_8$ -алкенил,  $C_2-C_8$ -алкинил, циклик, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген- $C_1-C_8$ -алкил, галоген- $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу,  $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-

карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В одном варианте осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1-C_8$ -алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген- $C_1-C_8$ -алкил, галоген- $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонил, сульфонамидную группу,  $C_1-C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом варианте осуществления каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, включающей

С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу. В другом варианте осуществления каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

Заместители циклопропильного фрагмента -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D в соединении формулы I, Ia, Ib или Ic предпочтительно находятся в транс-конфигурации. Так, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I (включая соединение Ia, Ib или Ic), в которой группы -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D находятся в транс-конфигурации. В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia, в которой группы -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D находятся в транс-конфигурации, которое представляет собой соединение формулы Ia-1:



Ia-1

в которой группы и переменные формулы Ia-1, включая A, B, D, E, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, являются такими, как определено выше для соединения формулы I и Ia и в различных предпочтительных вариантах осуществления соединения формулы I и Ia, описанных выше. Приведенное выше химическое представление соединения формулы Ia-1 не означает указание на определенную стереохимическую конфигурацию двух хиальных центров циклопропильного кольца, а означает только указание на их относительную стереохимическую конфигурацию (транс). Поэтому соединение формулы Ia-1 относится к отдельным оптически активным транс-изомерам, а также к смесям транс-изомеров.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I где каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, фтор и С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно из группы, включающей водород, фтор и метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I где каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и фтор.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R<sup>W</sup> обозначает фтор и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил; предпочтительно, R<sup>W</sup> обозначает фтор и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R<sup>Z</sup> обозначает фтор и каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup> и R<sup>Y</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил; предпочтительно, R<sup>Z</sup> обозначает фтор и каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup> и R<sup>Y</sup> обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R<sup>W</sup> и R<sup>Z</sup> обозначают фтор и каждый R<sup>X</sup> и R<sup>Y</sup> независимо выбран

из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; предпочтительно, R<sup>W</sup> и R<sup>Z</sup> обозначают фтор и каждый R<sup>X</sup> и R<sup>Y</sup> обозначает водород.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится к

<sup>5</sup> соединению формулы I, в которой R<sup>W</sup> выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно из группы, включающей водород, фтор и метил, и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение относится

<sup>10</sup> к соединению формулы I где каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает водород, т.е. к соединению формулы Ia:



<sup>15</sup>

Ia

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I где каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, при условии, что по меньшей мере один не обозначает <sup>20</sup> водород, т.е. к соединению формулы Ib.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, в которой R<sup>W</sup> выбран из группы, включающей галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, предпочтительно из группы, включающей фтор и метил, и каждый R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> обозначает <sup>25</sup> водород, т.е. к соединению формулы Ic. Предпочтительно, если в соединении формулы Ic R<sup>W</sup> обозначает метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, <sup>30</sup> более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где L<sup>2</sup> обозначает связь или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно, если L<sup>2</sup> обозначает связь или линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, <sup>35</sup> более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где L<sup>2</sup> обозначает связь.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, <sup>40</sup> более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, <sup>45</sup> более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где L<sup>2</sup> обозначает CH<sub>2</sub>.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению

формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где  $L^2$  обозначает  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь; и

10 D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

15 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или

20 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $\text{SO}_2$ , и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим

25 количеством  $R^3$ . В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению 30 формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь; и

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

35 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или

45 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $\text{SO}_2$ , и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ . В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

10  $L^2$  обозначает связь; и

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

- (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и
- (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или

20 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ . В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

30  $L^2$  обозначает связь; и

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

- (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и
- (ii) 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая

35 содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или

40 (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ . В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь; и

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь; и

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>. В более

предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь; и

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя,

независимо выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь; и

D обозначает 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь; и

D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит 1 или 2 атома N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь; и

D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b), (c) и (d)

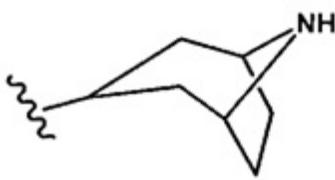


(a)

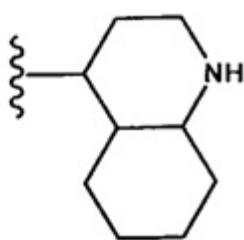


(b)

5



(c)



(d)

10 где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

15  $L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1-C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1-C_2$ -алкилен; и

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

20 (iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

25 где циклическая группа (iii) или (iv) содержит по меньшей мере один атом N,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

30 где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ . В более предпочтительном варианте осуществления указанный 35 заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в циклической группе (iii) или (iv).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно 40 к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1-C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1-C_2$ -алкилен; и

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

45 (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома N, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая

насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или

5 (iv) необязательно окислены с образованием групп CO, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим  
10 количеством R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в циклической группе (iii) или (iv).

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

15 L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен; и

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

20 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

25 где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом 30 предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен; и

40 D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

45 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо

выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1$ - $C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1$ - $C_4$ -алкилен; и

10 D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

25  $L^2$  обозначает CH<sub>2</sub>; и

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

30 R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

35 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

40  $L^2$  обозначает CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; и

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

45 R<sup>3</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя,

независимо выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

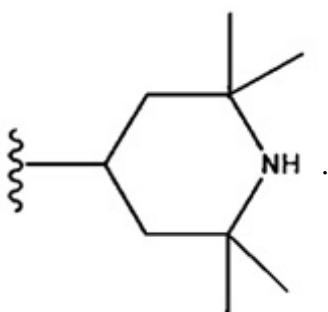
10 L<sup>2</sup> обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкилен; и

10 D обозначает 4-пиперидинил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

15 L<sup>2</sup> обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкилен; и

D обозначает группу формулы:



20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

25 L<sup>2</sup> обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкилен; и

30 D обозначает азетидинил, где указанный азетидинил связана с остальной частью

35 соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный азетидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

40 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

45 L<sup>2</sup> обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен; и

45 D обозначает 3-азетидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1,

более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

*L<sup>2</sup>* обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

*5* предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен; и

Д обозначает 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

*10* где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

*15* где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

*20* *L<sup>2</sup>* обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен; и

Д обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая *25* насыщенная кольцевая система содержит 1 или 2 атома N, где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

*30* где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

*35* *L<sup>2</sup>* обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен; и

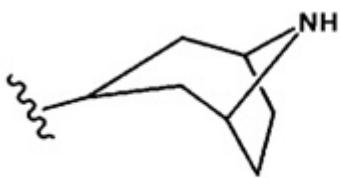
Д обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b), (c) и (d), предпочтительно из группы, включающей формулы (a), (b) и (c):



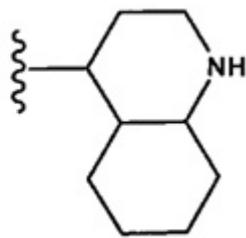
(a)



(b)



(c)



(d)

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой А обозначает фенил, нафтил или

моноциклический гетероарил, где указанный фенил, нафтил или моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством (например, одним или двумя) R<sup>1</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления А обозначает фенил, нафтил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, или тиазолил, где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. Более предпочтительно, А обозначает фенил, нафтил, пиридинил или тиазолил, где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. Еще более предпочтительно, А обозначает фенил, 2-нафтил, 3-пиридинил или 5-тиазолил, где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В одном варианте осуществления А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А обозначает нафтил, предпочтительно 2-нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А обозначает пиридинил, предпочтительно 3-пиридинил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В другом варианте осуществления А обозначает тиазолил, предпочтительно 5-тиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой А обозначает фенил или моноциклический гетероарил, где указанный фенил или указанный моноциклический гетероарил

необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В более предпочтительном варианте осуществления А обозначает фенил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, или тиазолил, где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. Более предпочтительно, А обозначает фенил, пиридинил или тиазолил, где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>. В одном варианте осуществления А обозначает фенил. В другом варианте осуществления А обозначает моноциклический гетероарил. В другом варианте осуществления А обозначает пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, или тиазолил. В другом варианте осуществления А обозначает 3-пиридинил. В другом варианте осуществления А обозначает 5-тиазолил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1,

более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

<sup>5</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой A обозначает нафтил (например, 2-нафтил), необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

<sup>10</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), где A обозначает гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>. Предпочтительно, A обозначает моноциклический <sup>15</sup> гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>20</sup> А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридил или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает водород, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

<sup>25</sup> Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с <sup>30</sup> кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В более предпочтительном варианте осуществления L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

<sup>40</sup> В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алcoxигруппу, <sup>45</sup> цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алcoxигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген,

$C_1$ - $C_4$ -алкил (например, метил), галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкил (например, трифторметил),  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил (например, циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^1$ <sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

10 А обозначает фенил, нафтил или моноциклический гетероарил, где указанный фенил, указанный нафтил или указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

В обозначает водород или  $R^1$ .

15 В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_8$ -алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген- $C_1$ - $C_8$ -алкил, галоген- $C_1$ - $C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу,  $C_1$ - $C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, 20 карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил (например, метил), галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкил (например, трифторметил),  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил (например,

25 циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно 30 к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил или моноциклический гетероарил, где указанный фенил или указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

В обозначает водород или  $R^1$ .

35 В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_8$ -алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген- $C_1$ - $C_8$ -алкил, галоген- $C_1$ - $C_8$ -алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу,  $C_1$ - $C_8$ -алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, 40 карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил (например, метил), галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкил (например, трифторметил),  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил (например, 45 циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой: A обозначает гетероарил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

<sup>5</sup> В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, <sup>10</sup> цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например, трифторметил), <sup>15</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил (например, циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает моноциклический гетероарил, где указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

<sup>25</sup> В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, <sup>30</sup> цианогруппу, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил (например, трифторметил), <sup>35</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил (например, циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил, пиридин или тиазолил (предпочтительно фенил, 3-пиридин или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

<sup>45</sup> В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу,

гидроксигруппу, галоген, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте 5 осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, трифторметил), С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил (например, 10 циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждого R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил и С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

15 А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо 20 выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте 25 осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, трифторметил), С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил (например, 30 циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждого R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил и С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

35 А обозначает нафтил, где указанный нафтил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно каждый R<sup>1</sup> независимо 40 выбран из группы, включающей С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, галоген, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфонамидную группу, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу. В другом предпочтительном варианте 45 осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, метил), галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил (например, трифторметил), С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигруппу (например, метоксигруппу) и С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил (например, циклопропил). В другом предпочтительном варианте осуществления каждого R<sup>1</sup>

независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил, нафтил или моноциклический гетероарил; и

В обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил, пиридил или тиазолил (предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил); и

В обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил; и

В обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает нафтил, предпочтительно 2-нафтил; и

В обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает гетероарил, предпочтительно моноциклический гетероарил; и

В обозначает водород.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридил или тиазолил, и более предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил), где указанный фенил или указанный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>- . В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь,

-O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

A обозначает фенил или пиридил (предпочтительно фенил или 3-пиридил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

B обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь,

-O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

A обозначает фенил; и

B обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

A обозначает 3-пиридил; и

B обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>5</sup> В более предпочтительном варианте осуществления Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>10</sup> Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает -L<sup>1</sup>-E;

<sup>20</sup> L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, -SO<sub>2</sub>NH- или -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, где x равно 1, 2, 3 или 4; предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или -CH<sub>2</sub>-NH, и более предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает -O-, -NH- или -CH<sub>2</sub>-NH-; и

<sup>25</sup> Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>30</sup> В обозначает -L<sup>1</sup>-E;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где группы -CH<sub>2</sub>-NH- и -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-; и

<sup>35</sup> Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает -L<sup>1</sup>-E;

<sup>40</sup> L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где группы -CH<sub>2</sub>-NH- и -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-; и

<sup>45</sup> Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>5</sup> В обозначает  $-L^1-E$ ;

$L^1$  обозначает связь или  $-CH_2-O-$ , где группа  $-CH_2-O-$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ ; и

<sup>10</sup> Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>10</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>15</sup> В обозначает  $-L^1-E$ ;

$L^1$  обозначает связь; и

Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>20</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает  $-L^1-E$ ;

<sup>25</sup>  $L^1$  обозначает связь; и

Е обозначает арил, пиридинил, тиофенил, пирролил, фуранил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазинил, пиридазинил, пиразинил, пиrimидинил, хинолил, индолил, индазолил, имидазолил или бензимидазолил, где указанный арил, указанный пиридинил, указанный тиофенил, указанный пирролил, указанный фуранил, указанный тиазолил, указанный оксазолил, указанный изоксазолил, указанный оксадиазолил, указанный тиадиазолил, указанный триазинил, указанный пиридазинил, указанный пиразинил, указанный пиrimидинил, указанный хинолил, указанный индолил, указанный индазолил, указанный имидазолил или указанный бензимидазолил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>35</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>40</sup> В обозначает  $-L^1-E$ ;

$L^1$  обозначает связь; и

Е обозначает арил (предпочтительно фенил), где указанный арил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>45</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает  $-L^1-E$ ;

$L^1$  обозначает связь; и

Е обозначает пиридинил, необязательно замещенный одним или большим

5 количеством  $R^2$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

10 В обозначает  $-L^1-E$ ;

$L^1$  обозначает связь; и

Е обозначает арил или гетероарил.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает  $-L^1-E$ ;

20  $L^1$  обозначает связь;

25 Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ ; и каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, включающей гидроксигруппу, галоген, галоген- $C_1-C_8$ -алкил и N-сульфонамидную группу.

25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

30 В обозначает  $-L^1-E$ ;

35  $L^1$  обозначает  $-CH_2-O-$ , где группа  $-CH_2-O-$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ ; и

Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

35 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

40 В обозначает  $-L^1-E$ ;

45  $L^1$  обозначает  $-CH_2-O-$ , где группа  $-CH_2-O-$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ ; и

Е обозначает гетероарил (предпочтительно моноциклический гетероарил, более предпочтительно пиридинил), где указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1,

более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает  $-L^1-E$ ;

<sup>5</sup>  $L^1$  обозначает  $-CH_2-O-$ , где группа  $-CH_2-O-$  связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ ; и

Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>10</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

В обозначает  $-L^1-E$ ;

<sup>15</sup>  $L^1$  обозначает  $-NH-$  или  $-CH_2-NH-$ , где группа  $-CH_2-NH-$  связана с кольцом А через атом N и с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ ; и

Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ .

<sup>20</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

<sup>25</sup> Д обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

<sup>30</sup> (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

<sup>35</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

<sup>40</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

А обозначает фенил, пиридил или тиазолил (предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ;

<sup>45</sup> В обозначает водород,  $R^1$  или  $-L^1-E$ ;

Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$ ; и

$L^1$  обозначает связь,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2-NH-$  или  $-CH_2-O-$ , где указанные группы  $-CH_2-NH-$

или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу  $-\text{CH}_2-$ . Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ , где указанная группа  $-\text{CH}_2\text{-O-}$  связана с кольцом А через атом O и с кольцом E через группу  $-\text{CH}_2-$ .

В более предпочтительном варианте осуществления указанного заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или

(ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $\text{SO}_2$ , и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

A обозначает арил или гетероарил, где A необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

B обозначает водород или  $R^1$ .

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп СО,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридил или тиазолил, и более предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

Д обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы

I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп СО,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

5 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы

10 I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они 15 содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством

20 R<sup>1</sup>; и

B обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в

25 циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

30  $L^2$  обозначает связь;

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

35 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

40 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

45 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил; и

В обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

<sup>5</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>10</sup>  $L^2$  обозначает связь;

Д обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

<sup>15</sup> 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей

<sup>15</sup> мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

<sup>20</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или

(ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

<sup>25</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

<sup>30</sup> В обозначает  $-L^1-E$ .

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>35</sup> В более предпочтительном варианте осуществления Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$  и  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>40</sup> В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в циклической группе (i) или (ii).

<sup>45</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

5 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

10 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы

I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

15 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или пиридил (предпочтительно фенил или 3-пиридил), где A

20 необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

B обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны

25 с кольцом A через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь,

-O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны

30 с кольцом A через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом A через атом O и с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

35 (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в циклической группе (i) или (ii).

В другом варианте осуществления настояще изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1,

40 более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей

45 N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

5 А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридин или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридин или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает водород, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

10 Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с 15 кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>- . Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом A через атом O и с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

20 В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

30 Д обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

35 где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

40 А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридин или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридин или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

45 В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу,

гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

20 В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством

R<sup>1</sup>; и

45 В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

10 D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

15 где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

20 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ;

A обозначает фенил; и

B обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце

25 D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

30 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

35 D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, предпочтительно содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и более предпочтительно содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

40 где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $SO_2$ , и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ;

45 A обозначает фенил или пиридин (предпочтительно фенил или 3-пиридин), где A необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

B обозначает  $-L^1-E$ .

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно  $L^1$  обозначает связь,

-O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

5 необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

10 Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

15 В более предпочтительном воплощении приведенных выше вариантов осуществления, указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

20 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

25 Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

25 где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

30 А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридинил или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридинил или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

35 В обозначает водород, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>; и

35 L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

40 В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

45 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>5</sup> L<sup>2</sup> обозначает связь;

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридил или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

B обозначает водород или R<sup>1</sup>.

<sup>15</sup> В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу,

<sup>20</sup> гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>25</sup> L<sup>2</sup> обозначает связь;

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

B обозначает водород или R<sup>1</sup>.

<sup>35</sup> В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу,

<sup>40</sup> гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>45</sup> L<sup>2</sup> обозначает связь;

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом

С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

5 А обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

Б более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

10 D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

15 формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

20 D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

25 А обозначает фенил; и

В обозначает водород.

Б более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

30 D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

35 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает связь;

40 D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает нафтил; и

В обозначает водород.

45 Б более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя,

независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^3$ ;

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

В обозначает  $-L^1-E$ .

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны

с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$  и  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном воплощении приведенных выше вариантов осуществления,

указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает связь;

Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

$R^3$ ;

А обозначает фенил или пиридинил (предпочтительно фенил или 3-пиридинил), где А необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

В обозначает  $-L^1-E$ .

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны

5 с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

Более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$  и  $L^1$  обозначает связь,

-O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны

10 с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа

-CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном воплощении приведенных выше вариантов осуществления,

15 указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1-C_4$ -алкил, галоген,  $C_1-C_4$ -алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

20 В другом варианте осуществления настоещее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

25  $L^2$  обозначает  $C_1-C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1-C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1-C_2$ -алкилен;

Д обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

30 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

35 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ;

А обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридин или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридин или 5-тиазолил), где А необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ;

40 В обозначает водород,  $R^1$  или  $-L^1-E$ ;

Е обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^2$ ;

45  $L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH-

или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с

кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом E через

группу  $\text{-CH}_2\text{-}$ .

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1\text{-}C_4$ -алкил, галоген,  $C_1\text{-}C_4$ -алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_2$ -алкилен;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно

окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп  $\text{SO}_2$ , и где

кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ;

A обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридин или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридин или 5-тиазолил), где A необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ; и

B обозначает водород или  $R^1$ .

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители)  $R^3$ , если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый  $R^3$ , если он содержится, независимо выбран из группы, включающей  $C_1\text{-}C_4$ -алкил, галоген,  $C_1\text{-}C_4$ -алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_4$ -алкилен, более предпочтительно линейный  $C_1\text{-}C_2$ -алкилен;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся,

необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством

<sup>5</sup> R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце

<sup>10</sup> D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1,

<sup>15</sup> более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

<sup>20</sup> D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно

<sup>25</sup> окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

<sup>30</sup> A обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) C в кольце

<sup>35</sup> D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

<sup>40</sup> формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся,

5 необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил; и

B обозначает водород.

10 В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

(заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

20 L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

25 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся,

необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

30 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает нафтил; и

B обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

35 (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

40 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

45 предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2, предпочтительно 1 гетероатом, независимо выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в кольце D, если они содержатся,

<sup>5</sup> необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или пиридинил (предпочтительно фенил или 3-пиридинил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

<sup>10</sup> В обозначает -L<sup>1</sup>-E.

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом A через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>15</sup> В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом A через атом N или O соответственно и связаны с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>20</sup> Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом A через атом O и с кольцом E через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>25</sup> В более предпочтительном воплощении приведенных выше вариантов осуществления, указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

<sup>30</sup> В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>35</sup> L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

<sup>40</sup> где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридинил или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридинил или 5-тиазолил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

<sup>45</sup> В обозначает водород, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

E обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

$L^1$  обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

<sup>5</sup> Предпочтительно, если  $L^1$  обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом O и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

<sup>10</sup> D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

$L^2$  обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

<sup>20</sup> D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или моноциклический гетероарил (предпочтительно фенил, пиридинил или тиазолил, более предпочтительно фенил, 3-пиридинил или 5-тиазолил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

B обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

<sup>40</sup> L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

D обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

5 В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-аллоксигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

10 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

15 L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

20 где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

25 В обозначает водород или R<sup>1</sup>.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержитя, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-аллоксигруппу,

30 гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

35 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

40 Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

А обозначает фенил; и

45 В обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержитя, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

10 предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

15 где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

R<sup>3</sup>;

A обозначает нафтил; и

B обозначает водород.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный заместитель

20 (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце

D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержит, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

25 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой:

L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен, более

30 предпочтительно линейный C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкилен;

Д обозначает пиперидинил, предпочтительно 4-пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С, и

35 где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством

R<sup>3</sup>;

A обозначает фенил или пиридилил (предпочтительно фенил или 3-пиридилил), где A необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; и

В обозначает -L<sup>1</sup>-E.

40

В указанном выше варианте осуществления предпочтительно L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- . В более предпочтительном варианте осуществления E обозначает фенил,

45

необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>2</sup> и L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанные группы -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O- связаны с кольцом А через атом N или O соответственно и связаны с кольцом Е через группу

-CH<sub>2</sub>- . Предпочтительно, если L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, где указанная группа -CH<sub>2</sub>-O- связана с кольцом А через атом О и с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-.

В более предпочтительном воплощении приведенных выше вариантов осуществления,

<sup>5</sup> указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в кольце D. В другом предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>3</sup>, если он содержится, независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу, гидроксигруппу, аминогруппу и амидную группу.

<sup>10</sup> В другом варианте осуществления настояще изобретение относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), выбранному из группы, включающей:

<sup>15</sup> N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

(транс)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(транс)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;

<sup>20</sup> N-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

(транс)-2-фенил-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)циклогексанамин;

(транс)-2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)

<sup>25</sup> циклогексанамин;

N-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

(транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

<sup>30</sup> (транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)

циклогексанамин;

(транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

<sup>35</sup> (транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)

циклогексанамин;

(транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;

N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-3-амин;

N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-3-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклогексил)пирролидин-3-амин;

<sup>40</sup> N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пирролидин-3-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пирролидин-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклогексил)азетидин-3-амин;

N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)азетидин-3-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)азетидин-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклогексил)азепан-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклогептил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогептил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогептил)декагидрохинолин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогептил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин;  
<sup>5</sup> N-((транс)-2-фенилциклогептил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогептил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогептил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-амин;  
 N-((1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
<sup>10</sup> N-((1S,2R)-2-(пиридин-3 -ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(пиридин-3 -ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2S)-2-(тиазол-5-ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2R)-2-(тиазол-5-ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2R)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
<sup>15</sup> N-((1R,2S)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 (1S,2R)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогептанамин;  
<sup>20</sup> (1S,2R)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогептанамин;  
 (1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогептанамин;  
<sup>25</sup> (1S,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогептанамин;  
 (1R,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогептанамин;  
 (1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогептанамин;  
<sup>30</sup> (1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогептанамин;  
 (1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогептанамин;  
<sup>35</sup> (1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогептанамин;  
 (1S,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогептанамин;  
 (1R,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогептанамин;  
<sup>40</sup> (1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогептанамин;  
 (1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогептанамин;  
 (1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогептанамин;  
<sup>45</sup> N-((транс)-2-фенилциклогептил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-(2-(o-толил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(2-фторфенил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(3,4-дифторфенил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(4-метоксифенил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(нафталин-2-ил)циклогептил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-метил-2-фенилциклогептил)пиперидин-4-амин;  
<sup>50</sup> N-(6-метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогептил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)  
 метансульфонамид;

N-(4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклопропил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;

1-(метилсульфонил)-N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

1-(4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклопропил)амино)пиперидин-1-ил)этанон;

4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклопропил)амино)пиперидин-1-карбоксамид;

N-((транс)-2-(4-бромфенил)циклопропил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

2,2,6,6-тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

1-метил-N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

1-изопропил-N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)-1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)-1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;

4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклопропил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;

N-((транс)-2-фтор-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2S)-2-фтор-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(нафталин-2-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-метил-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(o-толил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(2-фторфенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(4-метоксифенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

(транс)-2-фенил-N-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин;

(транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

(транс)-N-(азетидин-3-илметил)-2-фенилциклопропанамин;

(транс)-2-(4-циклопропилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

(транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)циклопропанамин;

(транс)-2-(4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

(транс)-2-(нафталин-2-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

2-метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

(транс)-2-метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин;

(транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)циклопропанамин;

а также к его солям и сольватам (также включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты).

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему соединению формулы

35 I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), в которой L<sup>2</sup> обозначает связь:

N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

40 N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклопропил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

45 N-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-3-амин;

N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)пиперидин-3-амин;

- N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)пирролидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бибифенил]-4-ил)циклогексил)пирролидин-3-амин;
- 5 N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пирролидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)азетидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бибифенил]-4-ил)циклогексил)азетидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)азетидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)азепан-3-амин;
- 10 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)декагидрохинолин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;
- 15 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-амин;  
 N-((1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2R)-2-(пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;
- 20 N-((1R,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2S)-2-(тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2R)-2-(тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2R)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бибифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бибифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;
- 25 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-(2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;
- 30 N-(2-(нафтилин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-метил-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(6-метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бибифенил]-3-ил)метансульфонамид;  
 N-(4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бибифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;
- 35 1-(метилсульфонил)-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-(4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-ил)этанон;  
 4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-карбоксамид;  
 N-((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;
- 40 2,2,6,6-тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-метил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-изопропил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-амин;
- 45 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;  
 4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
 N-((транс)-2-фтор-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2S)-2-фтор-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2R)-2-фтор-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-метил-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>5</sup> N-((транс)-2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин; а также к его солям  
 и сольватам (также включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты).

Настоящее изобретение также относится к следующим соединениям формулы I, Ia,  
 Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более

<sup>10</sup> предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к  
 соединению формулы Ia-1), в которой L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен:

(транс)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;  
 (транс)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;  
<sup>15</sup> (транс)-2-фенил-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)циклогексанамин;  
 (транс)-2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)  
 циклогексанамин;  
 (транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;  
 (транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;  
<sup>20</sup> (транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогексанамин;  
 (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;  
 (транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;  
 (транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;  
<sup>25</sup> (транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогексанамин;  
 (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;  
 (1S,2R)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;  
 (1R,2S)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;  
<sup>30</sup> (1S,2R)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;  
 (1R,2S)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;  
 (1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;  
 (1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;  
<sup>35</sup> (1S,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;  
 (1R,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;  
 (1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогексанамин;  
 (1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогексанамин;

(1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(1R,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(1S,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

(1R,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

(1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)  
 циклогексанамин;

(1R,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)

циклогексанамин;

(1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогепанамин;  
 (1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогепанамин;  
 (транс)-2-фенил-N-(пирролидин-3-илметил)циклогепанамин;

(транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;  
 (транс)-N-(азетидин-3-илметил)-2-фенилциклогепанамин;  
 (транс)-2-(4-циклогепилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;  
 (транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)циклогепанамин;

(транс)-2-(4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(транс)-2-(нафталин-2-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;  
 2-метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;  
 (транс)-2-метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

а также к их солям и сольватам (также включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формул I, выбранному из группы, включающей:

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

(S)-N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)пиперидин-3-амин;

(R)-N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)пиперидин-3-амин;

(S)-N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)пиперидин-3-амин;

(R)-N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)пиперидин-3-амин;

(S)-N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)пирролидин-3-амин;

(R)-N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)пирролидин-3-амин;

(S)-N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)пирролидин-3-амин;

(R)-N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)пирролидин-3-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1S,2R)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1R,2S)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогепил)азетидин-3-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;

N-((1S,2R)-2-(пиридин-3-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-(пиридин-3-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2S)-2-(тиазол-5-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2R)-2-(тиазол-5-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклогепил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклогепил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;

N-(6-метокси-4'-(*(1R,2S)*-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид;

N-(6-метокси-4'-(*(1S,2R)*-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид;

*5* N-(4'-(*(1R,2S)*-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;

N-(4'-(*(1S,2R)*-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;

10 1-(4-(((*(1R,2S)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-ил)этанон;

1-(4-(((*(1S,2R)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-ил)этанон;

4-(((*(1R,2S)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-карбоксамид;

4-(((*(1S,2R)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)пиперидин-1-карбоксамид;.

N-((*(1R,2S)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

15 2,2,6,6-тетраметил-N-((*(1R,2S)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

2,2,6,6-тетраметил-N-((*(1S,2R)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

1-метил-N-((*(1R,2S)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

1-метил-N-((*(1S,2R)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

1-изопропил-N-((*(1R,2S)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

1-изопропил-N-((*(1S,2R)*-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2S)*-2-фенилциклогексил)-1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-фенилциклогексил)-1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин;

4-(((*(1R,2S)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;

4-(((*(1S,2R)*-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;

25 N-((*(1S,2S)*-2-фтор-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2R)*-2-фтор-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2S)*-2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2S)*-2-(о-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

30 N-((*(1S,2R)*-2-(о-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2S)*-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1R,2S)*-2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

35 N-((*(1R,2S)*-2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

N-((*(1S,2R)*-2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

а также к их солям и сольватам (также включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, выбранному из

40 группы, включающей:

(*1S,2R*)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(*1R,2S*)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин;

(*1S,2R*)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;

(*1R,2S*)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин;

45 (*1S,2R*)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(*1R,2S*)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин;

(*1S,2S*)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

(*1R,2R*)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин;

(1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепанамин;

(1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепанамин;

5 (1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогепанамин;

(1R,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогепанамин;

(1S,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогепанамин;

10 (1R,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогепанамин;

(1S,2R)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепанамин;

(1R,2S)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогепанамин;

15 (1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-фенил-N-((S)-пирролидин-3-илметил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-фенил-N-((R)-пирролидин-3-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-фенил-N-((S)-пирролидин-3-илметил)циклогепанамин;

20 (1R,2S)-2-фенил-N-((R)-пирролидин-3-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-N-(азетидин-3-илметил)-2-фенилциклогепанамин;

(1S,2R)-N-(азетидин-3-илметил)-2-фенилциклогепанамин;

25 (1R,2S)-2-(4-циклогепилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-(4-циклогепилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)циклогепанамин;

(1S,2R)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

30 (1S,2R)-2-(4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(нафталин-2-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-(нафталин-2-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогепанамин;

(1R,2S)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)циклогепанамин;

(1S,2R)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)циклогепанамин;

35 а также к его солям и сольватам (также включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты).

Настоящее изобретение также относится к любому соединению или к любой подгруппе соединений, перечисленных выше. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно гидрохлориду (такому как,

40 например, моногидрохлорид, дигидрохлорид или, если это является подходящим, тригидрохлорид) любого из перечисленных выше соединений.

Предпочтительно, если соединение формулы I, Ia или Ia-1 не представляет собой 1-метил-N-(2-фенилциклогепил)-4-пиперидинамин или его соль или сольват. В соответствии с этим во всех вариантах осуществления, описанных в настоящем

45 изобретении, предпочтительно, если соединение формулы I, Ia или Ia-1, предназначенные для применения в качестве лекарственного средства, а также для применения для лечения рака, неврологического заболевания или вирусной инфекции, не представляет собой 1-метил-N-(2-фенилциклогепил)-4-пиперидинамин или его соль или сольват.

Предпочтительные варианты осуществления соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, предназначенных для применения в композициях и способах, предлагаемых в настоящем изобретении, являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I, Ia или Ia-1,

5 определенным и описанным выше в настоящем изобретении, также включая соединения, определенные в любом из предпочтительных вариантов осуществления формулы I, Ia или Ia-1, описанных в настоящем изобретении, при условии, что исключены следующие соединения:

1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинамин;

10 1,1-диоксид 4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоновой кислоты;

N-(2-фенилциклогексил)-1 -(2,2,2-трифторметил)-4-пиперидинамин;

1-(3-метил-2-бутил-1-ил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

этиловый эфир 4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты;

15 1-[4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинил]-этанон;

гексагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-азепин-2-он;

1-циклогексил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

3-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пропил-2,5-пирролидиндион;

1-(1-метилэтил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

20 1-(1-метилпропил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

1,2,5-триметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

3-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид;

4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинкарбоксамид;

3-гидрокси-4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид;

25 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-пиран-4-карбоновая кислота;

4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;

N-(2-фенилциклогексил)-1-(2-пропин-1-ил)-4-пиперидинамин;

1-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

1-этил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

30 4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоновая кислота;

N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинамин;

3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-тиофенкарбоновая кислота;

тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин-1-оксид;

35 1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;

тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиопиран-3-карбоновая кислота;

тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-амин;

N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинамин;

40 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-фуранол;

N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин;

тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-тиофенамин;

1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;

45 3-метокси-N-[[5-[[4-[[1S,2R]-2-фенилциклогексил]амино]-1-пиперидинил]сульфонил]

-2-тиенил]метил]-бензамид;

N-(2-фенилциклогексил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин;

8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;

- N-(2-фенилциклогексил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин;  
 6-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 8-фтор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;
- 5 5-амино-1,3-дигидро-6-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 6-бром-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 2,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-6-бензофуранол;  
 2,3-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-бензо[b]тиофен-3-амин-1,1-диоксид;
- 10 2,3-дигидро-N6-(2-фенилциклогексил)-1,4-бензодиоксин-6,7-диамин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-2-бензотиопиран-4-амин;  
 7-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-7-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;
- 15 6-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 7-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;
- 20 4-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 4-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-5-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;
- 25 6-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 3-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-амин;  
 8-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;
- 30 8-этокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-фтор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-хлор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(2-фенилциклогексил)амино]-бензо[g]птеридин-2,4(3Н,4аН)-дион;
- 35 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-3-пиперидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-2-метанамин;  
 октагидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-индол-2-метанамин;
- 40 а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинметанамин;  
 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;
- 45 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 4-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пропил-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-морфолинметанамин;

4-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 4-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
<sup>5</sup> тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2H-пиран-4-метанамин;  
 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-фуранметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2-фуранметанамин;  
<sup>10</sup> N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинэтанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинэтанамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинэтанамин; и  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинпропанамин.

В соответствии с этим настояще изобретение относится к соединению формулы I,

<sup>15</sup> в которой:

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

<sup>20</sup> Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

<sup>25</sup> L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

<sup>30</sup> (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

<sup>35</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

<sup>40</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

или L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

<sup>45</sup> (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая

насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

5 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

10 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 15 галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил,

20 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

25 каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу; и

30 каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его соли или сольвату;

35 при условии, что исключены следующие соединения:

1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклопропил)-3-пирролидинамин;

1,1-диоксид 4-((2-фенилциклопропил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоновой кислоты;

N-(2-фенилциклопропил)-1-(2,2,2-трифторметил)-4-пиперидинамин;

40 1-(3-метил-2-бутил-1-ил)-N-(2-фенилциклопропил)-4-пиперидинамин;

этиловый эфир 4-[(2-фенилциклопропил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты;

1-[4-[(2-фенилциклопропил)амино]-1-пиперидинил]-этанон;

гексагидро-3-[(2-фенилциклопропил)амино]-2Н-азепин-2-он;

1-циклопропил-3-[(2-фенилциклопропил)амино]-2,5-пирролидиндион;

45 3-[(2-фенилциклопропил)амино]-1-пропил-2,5-пирролидиндион;

1-(1-метилэтил)-3-[(2-фенилциклопропил)амино]-2,5-пирролидиндион;

1-(1-метилпропил)-3-[(2-фенилциклопропил)амино]-2,5-пирролидиндион;

1,2,5-триметил-N-(2-фенилциклопропил)-4-пиперидинамин;

3-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид;  
 4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинкарбоксамид;  
 3-гидрокси-4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид;  
 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-пиран-4-карбоновая кислота;  
 5 4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1-(2-пропин-1-ил)-4-пиперидинамин;  
 1-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 1-этил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 10 4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоновая кислота;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинамин;  
 3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-тиофернкарбоновая кислота;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин-1-оксид;  
 15 1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиопиран-3-карбоновая кислота;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинамин;  
 20 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-фуранол;  
 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-тиофенамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 25 3-метокси-N-[[5-[[4-[[1S,2R)-2-фенилциклогексил]амино]-1-пиперидинил]сульфонил]  
 -2-тиенил]метил]-бензамид;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин;  
 8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин;  
 30 6-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 8-фтор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 5-амино-1,3-дигидро-6-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 35 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензопиран-4-амин;  
 6-бром-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензопиран-4-амин;  
 2,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-6-бензофуранол;  
 2,3-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-бензо[b]тиофен-3-амин-1,1-диоксид;  
 2,3-дигидро-N<sub>6</sub>-(2-фенилциклогексил)-1,4-бензодиоксин-6,7-диамин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-2-бензотиопиран-4-амин;  
 40 7-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-7-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 45 7-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 4-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 4-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;

5-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-5-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
<sup>5</sup> 3-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-амин;  
 8-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
<sup>10</sup> 8-этокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-фтор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-хлор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(2-фенилциклогексил)амино]-бензо[*g*]  
 птеридин-2,4(3Н,4аН)-дион;  
 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
<sup>15</sup> 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-3-пиперидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-2-метанамин;  
 октагидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-индол-2-метанамин;  
<sup>20</sup> а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинметанамин;  
 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
<sup>25</sup> N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 4-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пропил-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-морфолинметанамин;  
 4-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
<sup>30</sup> 4-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-метанамин;  
<sup>35</sup> 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-фуранметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2-фуранметанамин;  
<sup>40</sup> N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинэтанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинэтанамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинэтанамин; и  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинпропанамин.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к соединению формулы I,  
 Ia или Ia-1, определенному и описанному выше в настоящем изобретении, также включая  
 соединения, определенные в любом из предпочтительных вариантов осуществления  
 формулы I, Ia или Ia-1, описанных в настоящем изобретении, при условии, что исключены  
<sup>45</sup> следующие соединения:

1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинамин;  
 1,1-диоксид тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиопиран-4-карбоновой  
 кислоты;

N-(2-фенилциклогексил)-1-(2,2,2-трифторметил)-4-пиперидинамин;  
 1-(3-метил-2-бутен-1-ил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 этиловый эфир 4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты;  
 1-[4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинил]-этанон;  
 5 гексагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-азепин-2-он;  
 1-циклогексил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 3-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пропил-2,5-пирролидиндион;  
 1-(1-метилэтил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 1-(1-метилпропил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 10 1,2,5-триметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-тиофенамин-1,1-диоксид;  
 4-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пиперидинкарбоксамид;  
 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиоферен-3-ол-1,1-диоксид;  
 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-пиран-4-карбоновая кислота;  
 15 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин-1,1-диоксид;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1-(2-пропин-1-ил)-4-пиперидинамин;  
 1-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 1-этил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиопиран-4-карбоновая кислота;  
 20 N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинамин;  
 3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-тиофенкарбоновая кислота;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин-1-оксид;  
 1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 25 1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
 тетрагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-тиопиран-3-карбоновая кислота;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинамин;  
 тетрагидро-4-[(2-фенилциклогексил)амино]-3-фуранол;  
 30 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-тиофенамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
 3-метокси-N-[[5-[[4-[(1S,2R)-2-фенилциклогексил]амино]-1-пиперидинил]сульфонил]  
 35 -2-тиенил]метил]-бензамид;  
 N-(2-фенилциклогексил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амин;  
 8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин, N-(2-фенилциклогексил)-;  
 6-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 40 8-фтор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 5-амино-1,3-дигидро-6-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 6-бром-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-1-бензотиопиран-4-амин;  
 45 2,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-бензофуранол;  
 2,3-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-бензо[b]тиоферен-3-амин-1,1-диоксид;  
 2,3-дигидро-N6-(2-фенилциклогексил)-1,4-бензодиоксин-6,7-диамин;  
 3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-2-бензотиопиран-4-амин;

7-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-7-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 7-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 4-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 10 4-бром-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 1,3-дигидро-5-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 5-фтор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 6-хлор-1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
 15 3-хлор-3,4-дигидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-амин;  
 8-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-этокси-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 20 8-фтор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 8-хлор-N-(2-фенилциклогексил)-5Н-пирамидо[5,4-*b*]индол-4-амин;  
 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(2-фенилциклогексил)амино]-бензо[*g*]  
 птеридин-2,4(3Н,4аН)-дион;  
 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 25 1-этил-а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-3-пиперидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-2-метанамин;  
 октагидро-N-(2-фенилциклогексил)-1Н-индол-2-метанамин;  
 а-метил-N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинметанамин;  
 30 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинметанамин;  
 35 4-метокси-N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-3-пропил-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-морфолинметанамин;  
 4-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 4-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 40 а, 1-диметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-метанамин;  
 3-метил-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинметанамин;  
 45 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-фуранметанамин;  
 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2-фуранметанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинэтанамин;  
 N-(2-фенилциклогексил)-2-пирролидинэтанамин;

1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-2-пиперидинэтанамин; и  
N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинпропанамин.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно соединению формулы Ia-1), определенному и описанному выше в настоящем изобретении, также включая соединения, определенные в любом из предпочтительных вариантов осуществления формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, описанных в настоящем изобретении, в которых (i) A обозначает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>, и 10 В обозначает -L<sup>1</sup>-E, или (ii) A обозначает гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>, и В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой:

15 А обозначает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>, и В обозначает -L<sup>1</sup>-E, или

А обозначает гетероарил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>, и В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

20 Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

25 L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей

30 мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

35 где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

40 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

или L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

45 (iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая

насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

5 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

10 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 15 галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, 20 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

25 каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу; и

каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его соли или сольвату.

35 Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I, Ia, Ib или Ic (предпочтительно соединению формулы I или Ia, более предпочтительно соединению формулы Ia), определенным и описанным выше в настоящем изобретении, также включая соединения, определенные в любом из предпочтительных вариантов осуществления формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, описанных в настоящем изобретении, в 40 которых заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации. Для этих соединений предпочтительно, если соединение 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(2-фенилциклопропил)амино]-бензо[g]птеридин-2,4(3Н,4aN)-дион исключено.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к соединению формулы I, 45 в которой:

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

5 L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

10 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы,

15 включающей N, O и S,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

20 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

25 или L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

30 (iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, 45 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклик, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, 5 сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклик, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 10 галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген 15 и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его соли или сольвату;

где заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации,

и где дополнительно предпочтительно, если соединение 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(2-фенилциклопропил)амино]-бензо[g]птеридин-2,4(3Н,4аН)-дион исключено.

В соответствии с этим для соединений формулы I, Ia и Ia-1, в которых заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации, 25 предпочтительно, если соединение 5-этил-5,10-дигидро-3,7,8,10-тетраметил-4а-[(Транс-2-фенилциклопропил)амино]-бензо[g]птеридин-2,4(3Н,4аН)-дион исключено.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно соединению формулы Ia-1), определенным и описанным выше в настоящем изобретении, также включая соединения, определенные в любом из предпочтительных вариантов осуществления формул I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, описанных в настоящем изобретении, в которых соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic представляет собой оптически активный стереоизомер.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой:

А обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H, R<sup>1</sup> или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает арил или гетероарил, где указанный арил или указанный гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь, -O-, -NH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен или гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен;

45 L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S,

5 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулой I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

10 где один или большее количество атомов S в циклической группе (i) или (ii), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

15 или L<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилен и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(iii) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и

20 (iv) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, где циклическая группа (iii) или (iv) связана с остальной частью соединения формулой I через кольцевой атом C,

25 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (iii) или (iv) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один или большее количество атомов S в циклической группе (iii) или (iv), если они содержатся, необязательно окислены с образованием независимо групп SO или групп SO<sub>2</sub>, и

30 где циклическая группа (iii) или (iv) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 35 галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, 40 галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил, сульфонил, сульфонамидную группу,

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, O-карбоксигруппу, C-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу;

45 каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, циклил, аминогруппу, амидную группу, гидроксигруппу, нитрогруппу, галоген, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, цианогруппу, сульфинил,

сульфонил, сульфонамидную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксигруппу, ацил, карбоксигруппу, О-карбоксигруппу, С-карбоксигруппу, карбаматную группу и мочевинную группу; и  
 5 каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород, галоген и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его соли или сольвату;

где соединение формулы I является оптически активным стереоизомером.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются производными циклопропиламина, так что производные циклопропилимина не входят в объем 10 настоящего изобретения. В соответствии с этим соединения, такие как, например, (S,Z)-N-(2,3-дихлорфенил)-3-оксо-1-(((1S,2R)-2-фенилциклопропил)имино)тетрагидро-1Н-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(3Н)-карбоксамид, (S,Z)-трет-бутил-3-оксо-1-(((1S,2R)-2-фенилциклопропил)имино)тетрагидро-1Н-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(3Н)-карбоксилат или (8aS)-гексагидро-1-[((1S,2R)-2-фенилциклопропил)имино]-3Н-оксазоло[3,4-а]пиразин-15 3-он, не входят в определение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic.

Другим объектом настоящего изобретения является способ идентификации соединения, которое является селективным ингибитором LSD1, способ включает выбор или получение соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно соединения формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно соединения формулы Ia или Ia-1 и наиболее 20 предпочтительно соединения формулы Ia-1) и определение способности указанного соединения ингибировать LSD1 и MAO-A и/или MAO-B с помощью таких исследований, как более подробно раскрыты ниже, где соединение, которое ингибирует LSD1 в большей степени, чем MAO-A и/или MAO-B, идентифицируют, как селективный ингибитор LSD1.

Селективные ингибиторы LSD1 обладают значениями IC<sub>50</sub> для LSD1, которые меньше, чем значение IC<sub>50</sub> для MAO-A и/или MAO-B. Предпочтительно, если значения IC<sub>50</sub> для LSD1 в два раза меньше, чем для MAO-A и/или MAO-B. В одном воплощении этого варианта осуществления значение IC<sub>50</sub> для LSD1 по меньшей мере в 5 раз меньше, чем значение IC<sub>50</sub> для MAO-A и/или MAO-B. В одном воплощении этого варианта 30 осуществления значение IC<sub>50</sub> для LSD1 по меньшей мере в 10 раз меньше, чем значение IC<sub>50</sub> для MAO-A и/или MAO-B. Предпочтительно, если селективный ингибитор LSD1 обладает значением IC<sub>50</sub> для LSD1, которое в >50 раз, предпочтительно в >100 раз меньше, чем значение IC<sub>50</sub> для MAO-A и/или MAO-B.

В соединениях формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, раскрытых в настоящем изобретении, содержатся асимметрические центры. Следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят все стереохимические изомерные формы, соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, включая диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры ((+)-изомеры и (-)-изомеры), и любые их смеси, включая полностью или частично приведенные в равновесие смеси. Отдельные стереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить синтетически из имеющихся в продаже хиральных исходных веществ или путем выделения из смесей стереоизомеров, так, как это также описано в примерах. Методики разделения смесей энантиомеров и диастереоизомеров хорошо известны специалисту в данной области техники. Например, смеси диастереоизомеров можно разделить с использованием обычных методик разделения, таких как перекристаллизация или хроматография. Смеси энантиомерных продуктов можно разделить путем превращения в смеси 40 диастереоизомеров с последующим разделением с использованием перекристаллизации 45

или хроматографических методик, прямого разделения энантиомеров на хиальных хроматографических колонках или по любой другой подходящей методике хиального разделения, известной в данной области техники. Исходные соединения, обладающие конкретной стереохимической конфигурацией, имеются в продаже или их можно

5 получить и разделить по методикам, известным в данной области техники.

Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут существовать в виде геометрических изомеров. В объем настоящего изобретения входят все цис-, транс-, син-, анти-, (E)- и (Z)-изомеры, а также их смеси.

Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомеры входят  
10 в объем настоящего изобретения.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат один или большее количество основных атомов азота и поэтому они могут образовывать соли с органическими и неорганическими кислотами. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут содержать один или большее количество кислых протонов

15 и поэтому они также могут образовывать соли с основаниями. Не существует ограничений на тип соли, которую можно использовать, при условии, что они являются фармацевтически приемлемыми при использовании для терапевтических целей. Соли соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить в ходе конечного выделения и очистки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их можно

20 получить путем обработки соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic достаточным количеством необходимой кислоты или основания по обычной методике и получить соответствующую соль. Все соли соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic, включая фармацевтически приемлемые соли, входят в объем настоящего изобретения. В одном варианте осуществления соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic находится в форме

25 соли. В более предпочтительном варианте осуществления соединение формулы I, Ia и Ia-1 находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления такой фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид, например, моногидрохлорид, дигидрохлорид или тригидрохлорид.

Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут находиться в  
30 несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы, содержащие воду, известны, как гидраты. Обычно сольватированные формы считают эквивалентными несольватированным формам. Таким образом, настоящее изобретение относится к несольватированным и сольватированным формам соединений  
35 формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (или любой их соли).

Соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic могут находиться в различных физических формах, т.е. аморфных и кристаллических формах. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать способностью кристаллизоваться более, чем в одной форме, эта характеристика известна, как  
40 полиморфизм. Полиморфные формы можно различить на основании различия их физических характеристик, хорошо известных в данной области техники, таких как порошковая рентгенограмма, температура плавления или растворимость. Все физические формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включая все их полиморфные формы, входят в объем настоящего изобретения.

45 Кроме того, в объем настоящего изобретения входят все немеченные и изотопно меченные формы соединений формулы I, Ia, Ia-1, Ib и Ic. В одном варианте осуществления настоящего изобретение относится к дейтерированным формам соединений формулы I, Ia и Ia-1.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic (предпочтительно к соединению формулы I, Ia или Ia-1, более предпочтительно к соединению формулы Ia или Ia-1 и наиболее предпочтительно к соединению формулы Ia-1), описанному и определенному в настоящем изобретении, в котором заместители

<sup>5</sup> -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации, и кроме того, где соединение является оптически активным. При использовании в настоящем изобретении термин "оптически активное" означает способность соединения вращать плоскость поляризованного света.

<sup>10</sup> Другим объектом настоящего изобретения является в основном чистый оптически активный стереоизомер соединения формулы I, Ia, Ia-1 Ib или Ic, описанный и

<sup>15</sup> определенный в настоящем изобретении, в котором заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в трансконфигурации, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, а также его применение в качестве лекарственного средства. При использовании в настоящем изобретении "в основном чистый" означает,

<sup>20</sup> что содержится 90 мол. % или более искомого стереоизомера и 10 мол. % или менее любого другого стереоизомера, предпочтительно, если содержится 95 мол. % или более искомого стереоизомера и 5 мол. % или менее любого другого стереоизомера, более предпочтительно, если содержится 98 мол. % или более искомого стереоизомера и 2

<sup>25</sup> мол. % или менее любого другого стереоизомера, еще более предпочтительно, если содержит 99 мол. % или более искомого стереоизомера и 1 мол. % или менее любого другого стереоизомера, и еще более предпочтительно, если содержит 99,5 мол. % или более искомого стереоизомера и 0,5 мол. % или менее любого другого стереоизомера. В основном чистый оптически активный стереоизомер соединения формулы I, Ia, Ia-1,

<sup>30</sup> Ib или Ic, описанной и определенной в настоящем изобретении, в которой заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D циклопропильного фрагмента находятся в трансконфигурации, применим для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, предпочтительно рака, неврологического заболевания или вирусной инфекции.

#### Определения:

<sup>35</sup> Для описания сложной структурной группы любое определение, приведенное в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с любым другим определением. По определению, последним элементом любого такого определения является такой, который присоединен к исходному фрагменту.

<sup>40</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "ацил" означает карбонил, присоединенный к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероцикликлу или любому другому фрагменту, в котором атомом, присоединенным к карбонилу, является атом углерода. Предпочтительно, если термин "ацил" означает группу формулы -C(=O)R", в которой R" обозначает алкенил, алкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклик. "Ацетильная" группа означает группу -C(=O)CH<sub>3</sub>. "Алкилкарбонильная"

<sup>45</sup> или "алканоильная" группа означает алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле через карбонильную группу. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются только ими, метилкарбонил или этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают, но не ограничиваются только ими, формил, алканоил или ароил.

<sup>50</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "алкенил" означает обладающую линейной цепью или разветвленной цепью углеводородную группу, содержащую одну или большее количество двойных связей и содержащую от 2 до 20 атомов углерода. C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Алкенил означает алкенильную группу, содержащую от 2 до 8 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении термин "алcoxигруппа" означает простую алкильную эфирную группу (т.е. группу формулы алкил-O-), где термин алкил является таким, как определено ниже. Примеры подходящих простых алкильных эфирных групп включают, но не ограничиваются только ими, метоксигруппу, 5 этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу или н-пентоксигруппу. Термин С<sub>1</sub>-С<sub>z</sub>-алcoxигруппа означает алcoxигруппу, в которой алкильный фрагмент содержит от 1 до z атомов углерода; например, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алcoxигруппа означает алcoxигруппу, в которой алкильным фрагментом является С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил, т.е. группу 10 формулы С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил-O-.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкил" означает обладающую линейной цепью или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода. С<sub>1</sub>-С<sub>z</sub>-Алкил означает алкил, содержащий от 1 до z атомов углерода; 15 таким образом, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкил содержит от 1 до 8 атомов углерода, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил содержит от 1 до 4 атомов углерода и С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>-алкил содержит от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 20 изоамил, гексил, гептил, октил или нонил.

При использовании в настоящем изобретении термин "С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен" означает С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкильную группу, присоединенную в двух положениях, т.е. алкандиильную группу. Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метилен (т.е. группу формулы -CH<sub>2</sub>-), этилен (включая этан-1,2-диил и этан-1,1-диил), пропилен (например, 25 пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил и пропан-1,1-диил) и бутилен (например, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил или бутан-1,1-диил). Соответственно, термин "С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен" может означать обладающую линейной цепью или разветвленной цепью алкиленовую группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. "Линейный С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен" означает обладающую линейной цепью алкиленовую группу, содержащую от 1 до 4 атомов 30 углерода, т.е. группу -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, в которой у равно 1, 2, 3 или 4.

При использовании в настоящем изобретении термин "алкинил" означает обладающую линейной цепью или разветвленной цепью углеводородную группу, содержащую одну или большее количество тройных связей и содержащую от 2 до 20 атомов углерода. С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>-Алкинил содержит от 2 до 8 атомов углерода. Примеры 35 алкинильных групп включают, но не ограничиваются только ими, этинил, пропинил, гидроксипропинил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил или гексин-2-ил.

При использовании в настоящем изобретении термин "амидная группа" означает 40 аминогруппу, описанную ниже, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу (например, -C(=O)NRR') или наоборот (-N(R)C(=O)R'). "Амидная группа" включает "С-амидную группу" и "N-амидную группу", определенную в настоящем изобретении. R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "С-амидная группа" означает 45 группу -C(=O)NRR', в которой R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "N-амидная группа" означает

группу  $-N(R)C(=O)R'$ , в которой R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "аминогруппа" означает -- NRR', где R и R' независимо выбраны из группы, включающей водород, алкил,

<sup>5</sup> гетероалкил, арил, карбоциклик и гетероциклик. Кроме того, R и R' можно объединить с образованием гетероциклика. Типичные "аминогруппы" включают, но не ограничиваются только ими,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$  и  $-N(C_1-C_4\text{-алкил})(C_1-C_4\text{-алкил})$ .

<sup>10</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "арил" означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно кольцо или два, или три кольца, сконденсированных друг с другом, в которой все кольцевые атомы являются атомами углерода. Термин "арильные" группы включает, но не ограничивается только ими, такие группы, как фенил, нафтил или антраценил. Термин "моноциклический арил" означает фенил.

<sup>15</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "арилоксигруппа" означает арильную группу, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через оксигруппу (-O-).

<sup>20</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "карбамат" означает O-карбамильную или N-карбамильную группу, определенную в настоящем изобретении. N-карбамильная группа означает  $-NR-COOR'$ , где R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении. O-Карбамильная группа означает  $-OCO-NRR'$ , где R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

<sup>25</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "карбонил", когда он содержится в виде отдельной группы, включает формил  $-C(=O)H$ , и в комбинации означает группу  $-C(=O)-$ .

При использовании в настоящем изобретении термин "карбоксил" или "карбоксигруппа" означает  $-C(=O)OH$  или соответствующий "карбоксилатный" анион, такой как содержащийся в соли карбоновой кислоты.

"O-Карбоксигруппа" означает группу  $RC(=O)O-$ , в которой R является таким, как определено в настоящем изобретении.

<sup>30</sup> "C-Карбоксигруппа" означает группы  $-C(=O)OR$ , в которых R является таким, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "цианогруппа" означает  $-CN$ .

При использовании в настоящем изобретении термин "карбоциклик" означает насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или конденсированную бициклическую или трициклическую группу, где все кольцевые атомы циклической системы являются атомами углерода и где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. "Карбоциклик" включает бензол, сконденсированный с карбоциклической кольцевой системой. Одна группа карбоцикликов содержит от 5 до 7 атомов углерода. Примеры карбоциклических групп включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронаптил, инданил, октагидронаптил, 2,3-дигидро-1Н-инденил или адамантан.

<sup>45</sup> При использовании в настоящем изобретении термин "циклоалкил" означает насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую группу, где все кольцевые атомы циклической системы являются атомами углерода и где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 кольцевых атомов углерода.

С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-Циклоалкил означает циклоалкил, который содержит от 3 до 6 атомов углерода, т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры циклоалкильных

групп включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или адамантил.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклил" означает арильную, гетероциклическую или карбоциклическую группу, определенную в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

При использовании в настоящем изобретении термин "галогеналоксигруппа" означает галогеналкильную группу (определенную ниже), присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-аллоксигруппа означает галогеналоксигруппу, в которой галогеналкильный фрагмент содержит от 1 до 8 атомов С. Примеры галогеналоксигрупп включают, но не ограничиваются только ими, трифторметоксигруппу, 2-фторэтоксигруппу, пентафторэтоксигруппу или 3-хлорпропоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин "галогеналкил" означает алкильную группу обладает значением, определенным выше, в которой один или большее количество атомов водорода заменены галогеном. Галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>-алкильная группа означает галогеналкильную группу, в которой алкильный фрагмент содержит от 1 до 8 атомов С. Термин предпочтительно включает моногалогеналкильные, 20 дигалогеналкильные или полигалогеналкильные группы. В одном примере моногалогеналкильная группа, может содержать атом йода, брома, хлора или фтора в группе. Дигалогенидные или полигалогеналкильные группы могут содержать два или большее количество одинаковых атомов галогенов или комбинацию разных галогенидных групп. Примеры галогеналкильных групп включают, включают, но не ограничиваются только ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, 25 дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил или дихлорпропил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероалкил" означает линейную или разветвленную алкильную цепь, в которой 1, 2 или 3 атома углерода, 30 образующие алкильную цепь, заменены гетероатомом, независимо выбранным из группы, включающей О, N и S, и в которой гетероатом(ы) азота и/или серы (если содержатся) необязательно могут быть окислены и гетероатом(ы) азота (если содержатся) необязательно могут быть кватернизованы. Гетероатом(ы) O, N и S могут, например, находиться во внутреннем положении гетероалкильной группы, т.е. 35 гетероалкил может быть связан с остальной частью молекулы через гетероатом или атом углерода. До двух гетероатомов могут располагаться рядом, как, например, в -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>. Соответственно, другим примером "гетероалкильной" группы является линейная или разветвленная алкильная группа, в которой два соседних атома углерода 40 заменены гетероатомами S и N соответственно и гетероатом серы, кроме того, окислен с образованием таких фрагментов, как, например, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH(алкил) или -S(=O)<sub>2</sub>-N(алкил)(алкил).

При использовании в настоящем изобретении термин "гетеро-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилен" означает линейную или разветвленную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиленовую группу (т.е. линейную или 45 разветвленную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкандиильную группу), связанную с одним гетероатомом, выбранным из группы, включающей О, N и S, и также означает линейную или разветвленную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиленовую группу, в которой один или большее количество

(например, 1, 2 (если содержатся) или 3 (если содержатся)) атомов углерода указанной алкиленовой группы заменены гетероатомом, независимо выбранным из группы, включающей O, N и S. Гетероатом(ы) азота и/или серы (если содержатся) необязательно могут быть окислены и гетероатом(ы) азота (если содержатся) необязательно могут быть кватернизованы. Гетероатом(ы) O, N и S могут находиться в концевом (концевых) и/или во внутреннем положении гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовой группы. Следует понимать, что наличие атомов водорода зависит от валентности гетероатома, заменяющего соответствующий атом углерода. Если, например, атом углерода в группе -CH<sub>2</sub>- заменен на O или S, то полученной группой будет -O- или -S- соответственно и ей будет -N(H)-, если атом углерода заменен на N. Аналогичным образом, если центральный атом в группе -CH<sub>2</sub>-CH(-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- заменен на N, то полученной группой будет -CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-.

Примером "гетеро-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовой" группы является линейная или разветвленная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиленовая группа, в которой два соседних атома углерода заменены гетероатомами S и N соответственно, и гетероатом серы, кроме того, окислен, что дает такие фрагменты, как, например, -S(=O)<sub>2</sub>-N(H)- или -S(=O)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероарил" означает 5-6-членное ненасыщенное моноциклическое кольцо, или конденсированную моноциклическую, бициклическую, или трициклическую кольцевую систему, в которой кольца являются ароматическими и в которой по меньшей мере одно кольцо содержит по меньшей мере один атом, выбранный из группы, включающей O, S и N.

Предпочтительными гетероарильными группами являются 5-6-членные моноциклические или 9-10-членные бициклические гетероарильные группы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются только ими, пиридинил, имидазолил, имидазопиридинил, пирамидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил или фуропиридинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклик" или "гетероцикл", или "гетероциклическое кольцо" каждый означает насыщенную, частично ненасыщенную или полностью ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, или трициклическую гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом в качестве элемента кольца, где каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, где атомы азота или серы могут быть окислены (например, с образованием -N=O, -S(=O)- или -S(=O)<sub>2</sub>-).

Кроме того, 1, 2 или 3 атома углерода гетероциклила могут быть необязательно окислены (например, с образованием оксогруппы или =O). Одна группа гетероциклив содержит от 1 до 4 гетероатомов в качестве элементов кольца. Другая группа гетероциклив содержит от 1 до 2 гетероатомов в качестве элементов кольца. Одна группа гетероциклив содержит от 3 до 8 элементов кольца в каждом кольце. Еще одна группа гетероциклив содержит от 3 до 7 элементов кольца в каждом кольце. И другая группа гетероциклив содержит от 5 до 6 элементов кольца в каждом кольце. "Гетероциклик" включает гетероциклическую группу сконденсированную с карбоциклической или бензольной кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются только ими, пирролидинил, тетрагидрофуранил,

дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропирианил, дигидропирианил, тетрагидротиопирианил, пиперидиновую группу, морфолиновую группу, тиоморфолиновую группу, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил,  
 5 тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропирианил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинилимидазолинил или имидазолидинил. Примеры гетероарилов, которые являются гетероцикликами, включают, но не ограничиваются только ими, пиридинил, имидазолил, имидазопиридинил, пиrimидинил,  
 10 пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил,  
 15 бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил или фуропиридинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероциклоалкил" означает гетероциклическую группу, которая не полностью насыщена, например, одна или большее количество кольцевых систем гетероциклоалкила не являются ароматическими. Примеры гетероциклоалкилов включают пиперазинил, морфолинил, пиперидинил или  
 20 пирролидинил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гидроксигруппа" означает -OH.

При использовании в настоящем изобретении термин "низш.", если специально не приведено иного определения, означает фрагмент, содержащий от 1 включительно до  
 25 6 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении термин "нитрогруппа" означает -NO<sub>2</sub>.

При использовании в настоящем изобретении термин "насыщенный" применительно к кольцу означает, что кольцо не содержит каких-либо кратных связей.

При использовании в настоящем изобретении термины "сульфонат", "сульфоновая  
 30 кислота" и "сульфоновый" означает группу -SO<sub>3</sub>H и ее анион, в качестве сульфоновой кислоты использующийся для образования соли.

При использовании в настоящем изобретении термин "сульфинил" означает -S(=O)(R), где R является таким, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "сульфонил" означает -S(=O)<sub>2</sub>R, где R является таким, как определено в настоящем изобретении.  
 35

При использовании в настоящем изобретении термин "сульфонамидная группа" означает N-сульфонамидную группу или S-сульфонамидную группу, определенную в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "N-сульфонамидная группа"  
 40 означает группу RS(=O)<sub>2</sub>N(R')-, в которой R и R'R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении. Типичными неограничивающими примерами N-сульфонамидных групп являются -NHSO<sub>2</sub>-алкил, такой как -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -NHSO<sub>2</sub>(изопропил), и -NHSO<sub>2</sub> (необязательно замещенный арил), такой как -NHSO<sub>2</sub>-фенил -NHSO<sub>2</sub>-(2-цианофенил), -NHSO<sub>2</sub>-(3-цианофенил), -NHSO<sub>2</sub>-(4-цианофенил),  
 45 -NHSO<sub>2</sub>-(2-аминофенил), -NHSO<sub>2</sub>-(3-аминофенил) или -NHSO<sub>2</sub>-(4-аминофенил).

При использовании в настоящем изобретении термин "S-сульфонамидная группа"

означает группу  $-S(=O)_2NRR'$ , в которой R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем изобретении термин "мочевинная группы" означает группу  $-N(R)C(=O)N(R)(R')$ , в которой R и R' являются такими, как определено в настоящем изобретении.

Термин R или термин R', указанный сам по себе и без определения количества, если не приведено другое определение, означает фрагмент, выбранный из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил.

Независимо от того, содержит или не содержит группа R числовое обозначение,

каждая группа R, включая R, R' и  $R^z$ , в которой  $z=(1, 2, 3, \dots z)$ , каждый заместитель, и каждый термин следует считать независящими друг от друга в отношении выбора из группы. Если любая переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т.п.) встречается в формуле или родовой структуре более одного раза, то его определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае.

Специалисты в данной области техники также должны понимать, что некоторые группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов на любом конце, как это обозначено. Таким образом, только в качестве примера, несимметричная группа, такая как  $-C(=O)N(R)-$ , может быть присоединена к исходному фрагменту по атому углерода или азота.

При использовании в настоящем изобретении термин "необязательно замещенная" означает предыдущую или предшествующую группу, которая может быть замещенной или незамещенной. Если она является замещенной и если не указано иное, то заместители

"необязательно замещенной" группы могут включать, без наложения ограничений, один или большее количество заместителей независимо выбранных из числа следующих групп или специально указанного набора групп, по отдельности или в комбинации: низш. алкил, низш. алкенил, низш. алкинил, низш. алканоил, низш. гетероалкил, низш.

гетероциклоалкил, низш. галогеналкил, низш. циклоалкил, фенил, арил, гетероарил, пиридинил, арилоксигруппу, низш. алcoxигруппу, низш. галогеналкооксигруппу, оксогруппу, низш. ацилоксигруппу, карбонил, карбоксигруппу, низш. алкилкарбонил, низш. сложноэфирную карбоксигруппу, низш. карбоксамидную группу, цианогруппу, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, амидную группу, нитрогруппу, тиогруппу, низш. алкилиогруппу, низш. галогеналкилиогруппу, низш. пергалогеналкилиогруппу, арилтиогруппу, сульфонатную группу, сульфоновую группу, тризамещенный силил,  $N_3$ , SH,  $SCH_3$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CO_2H$ , карбаматную группу и мочевинную группу.

Два заместителя могут быть связаны с образованием конденсированного 5-, 6- или 7-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, содержащего от 0 до 3 гетероатомов, например, образующего метилендиоксигруппу или этилендиоксигруппу.

Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например,  $-CH_2CH_3$ ), полностью замещенной (например,  $-CF_2CF_3$ ), монозамещенной (например,  $-CH_2CH_2F$ ) или замещенной в диапазоне от полностью замещенной до монозамещенной (например,  $-CH_2CF_3$ ). Если заместители указаны без определения степени замещения, то включены замещенные и незамещенные формы. Если заместитель указан, как "замещенный", то

специально включена замещенная форма. Кроме того, при необходимости можно определить различные наборы необязательных заместителей конкретного фрагмента; в этих случаях необязательное замещение будет таким, как определено, часто сразу после выражения "необязательно замещенный с помощью". В одном предпочтительном

определении необязательные заместители выбраны из группы, включающей гидроксигруппу, галоген, алкил, алкоксигруппу, галогеналкил, галогеналкоксигруппу, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(=O)OH, -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -C(=O)NH(циклоалкил), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил), -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или тетразолил.

При использовании в настоящем изобретении термин "необязательный заместитель"

означает, что соответствующий заместитель может содержаться или может отсутствовать. Соответственно, соединение, содержащее 1, 2 или 3 необязательных заместителя, может быть незамещенным или может содержать 1, 2 или 3 заместителя.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение заболевания" означает замедление или обращение прогрессирования заболевания. Лечение заболевания включает устранение симптома и/или ослабление симптомов заболевания.

При использовании в настоящем изобретении термин "предупреждение заболевания" означает замедление заболевания или начала развития заболевания или его симптомов. Предупреждение заболевания или нарушения может включать остановку развития заболевания или его симптомов.

При использовании в настоящем изобретении термин "разовая дозированная форма" означает отдельную порцию, такую как капсула или таблетка, пригодную для использования в качестве разовой дозы для пациентов-людей. Каждая порция содержит заранее заданное количество соединения формулы I, которое, как это установлено или предположено, приводит к необходимому фармакокинетическому профилю, который обеспечивает необходимый терапевтический эффект. Дозированная форма содержит соединение формулы I вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, солью, инертным наполнителем или их комбинацией.

При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" или "пациент", или "индивидуум", такой как субъект, нуждающийся в лечении или предупреждении, может представлять собой эукариота, животного, позвоночного животного, млекопитающего, грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя семейства мышиных (например, мышь), представителя семейства собачьих (например, собаку), представителя семейства кошачьих (например, кошку), представителя семейства лошадиных (например, лошадь), примата, представителя семейства обезьяньих (например, обезьяну или человекаобразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), человекаобразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутана, гиббона) или человека. Значения терминов "эукариот", "животное", "млекопитающее" и т.п. хорошо известно в данной области техники и определены, например, в публикации Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). В контексте настоящего изобретения особо

отмечается, что следует лечить животных, которые являются экономически, агрономически важными или важными с научной точки зрения. Важные с научной точки зрения организмы включают, но не ограничиваются только ими, мышей, крыс и кроликов. Низшие организмы, такие как, например, плодовые мушки, такие как *Drosophila melagonaster*, и нематоды, такие как *Caenorhabditis elegans*, также можно использовать в научных исследованиях. Неограничивающими примерами агрономически важных животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, тогда как, например, кошек и собак можно считать экономически важными животными. Предпочтительно, если субъект/пациент/индивидуум является млекопитающим; более предпочтительно,

если субъект/пациент/индивидуум является человеком или млекопитающим, не являющимся человеком (таким как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, обезьяна, человекообразная обезьяна, мартышка, бабуин, горилла, шимпанзе, орангутан, гибbon, овца, крупный рогатый скот или свинья);

5 еще более предпочтительно, если субъект/пациент/индивидуум является человеком.

При использовании в настоящем изобретении термин "доза" или "дозировка" означает количество активного ингредиента, который индивидуум принимает или которое вводят за один раз. Например, равная 40 мг доза соединения формулы I в случае режима введения два раза в сутки означает ситуацию, когда индивидуум принимает 40 мг

10 соединения формулы I два раза в сутки, например, 40 мг утром и 40 мг вечером. Равную 40 мг дозу соединения формулы I можно разделить на 2 или большее количество доз, например, 2 дозы по 20 мг соединения формулы I в форме таблетки или 2 дозы по 20 мг соединения формулы I в форме капсулы.

При использовании в настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество", такое как терапевтически эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, означает количество, достаточное для обеспечения у субъекта необходимого биологического эффекта (например, терапевтического эффекта). Соответственно, терапевтически эффективное количество соединения может являться количеством, которое при введении субъекту, страдающему от такого заболевания или нарушения или подверженному такому заболеванию или нарушению, является достаточным для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, и/или замедления начала развития или прогрессирования заболевания или нарушения, и/или облегчения одного или большего количества симптомов заболевания или нарушения.

25 При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает соединение, которое при физиологических условиях или путем сольволиза может превратиться в заданное соединение или в фармацевтически приемлемую соль такого соединения.

При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и оснований данного соединения и не является биологически или в ином отношении нежелательной. Соединение, предназначеннное для применения в настоящем изобретении, может обладать достаточным количеством кислотных, достаточным количеством основных групп или обоими типами функциональных групп и соответствующим образом 30 взаимодействовать с любым количеством неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные по реакции соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с неорганической или органической кислотой или с неорганическим основанием, такие как гидрохлориды, 35 гидробромиды, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пиофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, нитраты, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, кaproаты, гептоноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, 40 бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, гамма-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, пропансульфонаты,

бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, трифторметансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, манделаты, пируваты, стеараты, аскорбаты или салицилаты. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут

5 включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины, лизин, аргинин, N-метилглюкамин, прокайн и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники.

10 При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемый носитель" означает вещества, не являющиеся АФИ (АФИ означает активный фармацевтический ингредиент), такие как разрыхлители, связующие, наполнители и смазывающие вещества, использующиеся для приготовления фармацевтических продуктов. Они обычно являются безопасными при введении людям в соответствии с

15 установленными правительственными стандартами, включая введенные в действие Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США и Европейским медицинским агентством. Фармацевтически приемлемые носители или инертные наполнители хорошо известны специалистам в данной области техники.

20 В химических формулах, использующихся в настоящем изобретении, таких как изображения конкретных колец D, раскрытых выше, волнистая линия означает положение присоединения к остальной части соединения.

Специалист в данной области техники понимает, что некоторые переменные в перечне заместителей повторяются (разные названия для одного и того же заместителя),

25 являются родовыми для других переменных перечня и/или по значению частично перекрываются с другими терминами. Специалист в данной области техники понимает, что в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, заместители могут быть присоединены к остальной части молекулы в целом ряде положений и предпочтительными являются положения, указанные в примерах.

30 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, неожиданно оказались активными и селективными ингибиторами LSD1. Исключение ингибирования других мишней может исключить неожиданные или нежелательные побочные эффекты, такие как так называемый "эффект сыра", связанный с МАО-А. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения или предупреждения 35 любого заболевания или нарушения, связанного с LSD1. Они, в частности, включают неврологические заболевания и вирусные инфекции.

Предпочтительно, если соединения формулы I, включая соединения формулы Ia, Ia-1, Ib и Ic, а также любые их соли и сольваты, применяют для лечения или предупреждения рака, и наиболее предпочтительно для лечения рака. Типы рака, которые можно лечить 40 (или предупреждать) с помощью соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, такие типы рака, как:

45 Раковые заболевания крови (в настоящем изобретении также называющееся раком крови), включая раковые заболевания крови, костного мозга и лимфатических узлов, такие как лейкозы (например, острый миелолейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или волосатоклеточный лейкоз), миелодиспластический синдром, множественную миелому, миелодиспластический синдром и лимфомы

(например, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома));

Рак молочной железы, включая инвазивную карциному из эпителия протоков, преинвазивную дольковую карциному, дольковую карциному и смешанную карциному из эпителия протоков и дольковую карциному;

- 5 Рак легких, такой как бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиоллярная) карцинома, adenoma bronha, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома и мезотелиома;

Раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как рак пищевода

- 10 (например, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (например, карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (например, протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (например, аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, 15 нейрофиброма, фиброма) и толстой кишки (например, аденокарцинома, ворсинчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома);

Раковые заболевания мочеполового тракта, такие как рак почек (например, аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефроластома), лимфома, лейкоз), рак мочевого пузыря и уретры (например, плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная

- 20 карцинома, аденокарцинома), рак предстательной железы (например, аденокарцинома, саркома) и рак яичек (например, семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фибroadенома, аденоматоидные опухоли, липома);

Рак печени, такой как гепатома (печеночно-клеточная карцинома),

- 25 холангикарцинома, гептобластома, ангиосаркома, печеночно-клеточная аденома и гемангиома;

Рак кости, такой как остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома,

- 30 злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма, остеоид-остеома и гигантоклеточные опухоли; Раковые заболевания нервной системы, такие как рак черепа (например, остеома, гемангиома, грануллема, ксантома, деформирующий оstit), рак оболочек головного мозга (например, менингиома,

- 35 менингиосаркома, глиоматоз), рак головного мозга (например, астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома и саркома; Гинекологические раковые заболевания, такие как рак матки (например, карцинома эндометрия), рак

- 40 шейки матки (например, карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), рак яичников (например, карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезотекаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рак вульвы (например, плоскоклеточная карцинома,

- 45 внутриэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), рак влагалища (например, светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, кистевидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома)) и рак фалlopьевых труб (карцинома);

Рак сердца, такой как саркома (например, ангиосаркома, фиброзаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома;

Рак кожи, такой как злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и саркома Капоши; и

- 5 Рак надпочечников, такой как нейробластома.

Соответственно, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют для лечения или предупреждения рака, предпочтительно для лечения рака, где указанный рак выбран из группы, включающей рак крови, лейкоз, лимфому, рак молочной железы, рак легких, рак предстательной

- 10 железы, колоректальный рак, рак головного мозга, нейробластому, рак мочевого пузыря, рак печени, саркому, миелому и рак кожи. В другом варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют для лечения или предупреждения (предпочтительно для лечения) рака крови (также известного, как раковое заболевание крови), включая лейкозы (например, острый миелолейкоз (ОМЛ),

- 15 хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или волосатоклеточный лейкоз), лимфомы и миеломы, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак головного мозга или рак кожи. В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I,

- 20 включая соединения формулы Ia, Ia-1, Ib и Ic, применяют для лечения рака крови. Более предпочтительно, если соединения формулы I, включая соединения формулы Ia, Ia-1, Ib и Ic, применяют для лечения лейкоза, включая острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и волосатоклеточный лейкоз.

- Обычно соединения формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic могут быть эффективны в количестве, составляющем от примерно 0,01 мкг/кг до примерно 100 мг/(кг сутки) в пересчете на полную массу тела. Активный ингредиент можно вводить одной порцией или можно разделить на несколько меньших доз, вводимых через заранее заданные промежутки 30 времени. Разовая доза, подходящая для каждого введения может составлять, например, от примерно 1 мкг до примерно 2000 мг, предпочтительно от примерно 5 мкг до примерно 1000 мг. Еще более предпочтительно, если количество вводимого активного ингредиента составляет от примерно 5 мкг до примерно 100 мг в сутки. Эти дозы зависят от фармакокинетических параметров конкретного соединения и других характеристик 35 ВРМВ (всасывание, распределение, метаболизм и выведение), а также от эффективности соединения при конкретном состоянии заболевания.

- Следует понимать, что указанные выше диапазоны доз являются лишь типичными и не ограничивают объем настоящего изобретения. Терапевтически эффективное количество каждого активного соединения может меняться от таких факторов, включая, 40 но не ограничиваясь только ими, как активность использующегося соединения, стабильность активного соединения в организме пациента, тяжесть патологических состояний, протекание которых облегчают, полная масса подвергающегося лечению пациента, путь введения, легкость всасывания, распределения и выведения активного соединения из организма, возраст и чувствительность пациента по отношению к лечению 45 и т.п., что должен понимать специалист в данной области техники. Вводимое количество можно регулировать, поскольку различные факторы меняются во времени.

Несмотря на то, что для применения в терапии соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить непосредственно само по себе, обычно его вводят в форме

фармацевтической композиции, которая содержит указанное соединение в качестве активного фармацевтического ингредиента вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить любым путем,

- 5 который соответствует их назначению. Примеры включают пероральный, парентеральный, внутривенный, подкожный или местный пути.

Для пероральной доставки активные соединения можно ввести в препарат, который включает фармацевтически приемлемые носители, такие как связующие (например, желатин, целлюлоза, трагакантовая камедь), инертные наполнители (например, крахмал, 10 лактоза), смазывающие вещества (например, стеарат магния, диоксид кремния), разрыхлители (например, альгинат, примогель и кукурузный крахмал) и подсластитель и ароматизаторы (например, глюкоза, сахароза, сахарин, метилсалицилат и перечная мята). Препарат можно доставлять перорально в виде закрытых капсул из желатина 15 или прессованных таблеток. Капсулы и таблетки можно изготовить по любым обычным методикам. На капсулы и таблетки также можно нанести различные покрытия, известные в данной области техники, для изменения аромата, вкуса, цвета и формы капсул и таблеток. Кроме того, в капсулы можно внести жидкие носители, такие как нелетучее жидкое масло.

Препараты, подходящие для перорального введения также могут находиться в форме

- 20 супспензии, сиропа, жевательной резинки, облатки, эликсира и т.п. При необходимости в них также можно включить обычные агенты, изменяющие аромат, вкус, цвет и форму этих специальных форм препаратов. Кроме того, для удобства введения с помощью зонда для искусственного кормления пациентов, которые не могут глотать, активные соединения можно растворить в приемлемом липофильном растительном масле в 25 качестве разбавителя, таком как оливковое масло, кукурузное масло и сафлоровое масло.

Активные соединения также можно вводить парентерально в виде раствора или супспензии или в лиофилизированной форме, которую перед использованием можно превратить в раствор или супспензию. В таких препаратах можно использовать

- 30 разбавители или фармацевтически приемлемые носители, такие как стерильная вода и буферный физиологический раствор. Можно включить другие обычные растворители, буферы для регулирования pH, стабилизаторы, антибактериальные средства, поверхностно-активные вещества и антиоксиданты. Например, применяющиеся компоненты включают хлорид натрия, ацетатные, цитратные или фосфатные буферы, 35 глицерин, декстрозу, нелетучие масла, метилпараabenы, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, бисульфат натрия, бензиловый спирт, аскорбиновую кислоту и т.п. Препараты для парентерального введения можно хранить в любых обычных контейнерах, таких как флаконы и ампулы.

Пути местного введения включают назальное, трансбукиальное, проводимое через

- 40 слизистую оболочку, ректальное или вагинальное введение. Для местного введения активные соединения можно приготовить в виде лосьонов, кремов, мазей, гелей, порошков, супспензий, капель и аэрозолей. Так, в препараты можно включить один или большее количество загущающих агентов, влагоудерживающих веществ и стабилизирующих агентов. Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются 45 только ими, полиэтиленгликоль, сорбит, ксантановую камедь, вазелиновое масло, пчелиный воск или минеральное масло, ланолин, сквален и т.п. Специальным типом местной доставки является использование чрескожного пластиря. Методики изготовления чрескожных пластырей описаны, например, в публикации Brown, et al.

(1988) Ann. Rev. Med. 39: 221-229, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Подходящим путем введения также может быть подкожная имплантация, предназначенная для пролонгированного высвобождения активных соединений. Она включает хирургические процедуры для имплантации активного соединения в любой подходящей композиции в подкожное пространство, например, под переднюю брюшную стенку. См., например, публикацию Wilson et al. (1984) J. Clin. Psych. 45: 242-247. Для пролонгированного высвобождения активных соединений в качестве носителя можно использовать гидрогели. Гидрогели в целом известны в данной области техники. Их обычно получают путем сшивки высокомолекулярных биологически совместимых полимеров в сетку, которая набухает в воде с образованием гелеобразного материала. Предпочтительно, если гидрогели являются биологически разлагающимися или биологически сорбирующими. Для задач настоящего изобретения можно использовать гидрогели, приготовленные из полиэтиленгликолов, коллагена или сополимера гликоля с L-молочной кислотой. См., например, публикацию Phillips et al. (1984) J. Pharmaceut. Sci., 73: 1718-1720.

Активные соединения также можно конъюгировать с растворимым в воде неиммуногенным, непептидным обладающим большой молекулярной массой полимером с образованием конъюгата с полимером. Например, активное соединение ковалентно связывают с полиэтиленгликолем с образованием конъюгата. Обычно такой конъюгат обладает улучшенной растворимостью, стабильностью и пониженной токсичностью и иммуногенностью. Таким образом, при введении пациенту активное соединение в конъюгате может обладать более длительным периодом полувыведения из организма и большей эффективностью. См. публикацию Burnham (1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15: 210-218. Пэгилированные (ПЭГ - полиэтиленгликоль) белки в настоящее время используются в белковозаместительной терапии и для других терапевтических целей. Например, пэгилированные интерферон (ПЭГ-ИНТРОН А®) используют для клинического лечения гепатита В. Пэгилированную аденоzindezaminазу (АДАГЕН®) используют для лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCIDS). Пэгилированную L-аспарагиназу (ОНКАПСПАР®) используют для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Предпочтительно, если ковалентная связь между полимером и активным соединением и/или в самом полимере гидролитически разрывается при физиологических условиях. Такие конъюгаты, известные в качестве "пролекарств", могут легко высвобождать активное соединение внутри организма. Регулируемое высвобождение активного соединения также можно обеспечить путем включения активного ингредиента в микрокапсулы, нанокапсулы или гидрогели, общезвестные в данной области техники. Другие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацилпроизводные, N-ацилоксиалкилпроизводные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, шиффовы основания, конъюгаты аминокислот, фосфаты, соли металлов и сульфонаты.

В качестве носителей для активных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно использовать липосомы. Липосомы являются мицеллами, образованными из различных липидов, таких как холестерин, фосфолипиды, жирные кислоты и их производные. Также можно использовать различные модифицированные липиды. Липосомы могут уменьшать токсичность активных соединений и повышать их стабильность. Методики приготовления липосомных суспензий, содержащих

активные ингредиенты, общеизвестны в данной области техники. См., например, патент U.S. №4522811; Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976).

Активные соединения также можно вводить в комбинации с другим активным

5 средством, которое синергетически устраниет или предупреждает такие же симптомы или эффективно для лечения другого заболевания или устранения симптома у подвергающегося лечению пациента, если другое активное средство не мешает активному соединению или неблагоприятно не влияет на действие активных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Такие другие активные средства  
10 включают, но не ограничиваются только ими, противовоспалительные средства, противовирусные средства, антибиотики, фунгицидные средства, антитромботические средства, сердечнососудистые средства, средства, снижающие содержание холестерина, противораковые лекарственные средства, гипотензивные лекарственные средства и т.п.

15 Комбинированная терапия включает введение одного фармацевтического дозированного препарата, который содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или большее количество дополнительных активных средств, а также введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и каждого дополнительного активного средства в каждом случае в отдельном фармацевтическом  
20 дозированном препарате. Если их вводят по отдельности, то введение может быть одновременным, последовательным или раздельным и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и дополнительное терапевтическое средство (средства) можно вводить одним и тем же путем или использовать разные пути введения, например, одно соединение можно вводить перорально и другое внутривенно.

25 В частности, если соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic применяют для лечения или предупреждения рака, то указанное соединение можно применять в комбинации с одним или большим количеством дополнительных средств, для которых известно, что они применимы для лечения или предупреждения рака, включая химиотерапию или лучевую терапию.

30 Обычно для комбинированной терапии вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, можно использовать любое противоопухолевое средство, которое обладает активностью по отношению к раковому заболеванию, которое лечат или предупреждают с помощью соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Примеры противоопухолевых средств, которые можно использовать в комбинации с  
35 соединениями и способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, обычно включают, если это является подходящим, алкилирующие средства, антиметаболиты, эпидофиллотоксины, противоопухолевые ферменты, ингибиторы топоизомеразы, прокарбазины, митоксанtronы, координационные комплексы платины, модификаторы биологического ответа и ингибиторы роста, гормональные/антигормональные

40 терапевтические средства и гематопоэтические факторы роста. Типичные классы противоопухолевых средств включают антрациклины, алкалоиды барвинка, митомицины, блеомицины, цитотоксические нуклеозиды, эпотилоны, дискодермолиды, птеридины, диненены и подофиллотоксины. Особенно полезные представители этих классов включают, например, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат,

45 метоптерин, дихлорметотрексат, митомицин С, порфиромицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, цитозинарабинозид, подофиллотоксин или производные подофиллотоксина, такие как этопозид, этопозидфосфат или тенипозид, мелфалан, винblastин, винкристин, лейрозидин, виндезин, лейрозин, паклитаксел и т.п. Другие

полезные противоопухолевые средства включают эстрамустин, карбоплатин, циклофосфамид, блеомицин, гемцитабин, ифосфамид, мелфалан, гексаметилмеламин, тиотепа, цитарабин, идатрексат, триметрексат, дакарбазин, L-аспарагиназа, камптотецин, СРТ-11, топотекан, ага-C, бикалутамид, флютамид, лейпролид, производные пиридобензоиндола, интерфероны и интерлейкины.

Таким образом, соединение формулы I, Ia, Ia-1, Ib или Ic, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать для лечения или предупреждения рака, где указанное соединение предназначено для введения в комбинации с одним или большим количеством противораковых средств. Противораковые средства, вводимые при

- 10 комбинированной терапии, в зависимости от случая могут быть выбраны из группы, включающей: ингибитор ангиогенеза опухоли (например, ингибитор протеазы, ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста или ингибитор киназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста); цитотокическое лекарственное средство (например, антиметаболит, такой как пуриновый и пиримидиновый аналоги
- 15 антиметаболитов); антимитотическое средство (например, лекарственное средство, стабилизирующее микротрубочки или антимитотический алкалоид); координационный комплекс платины; противоопухолевый антибиотик; алкилирующее средство (например, азотистый иприт или нитрозомочевина); эндокринное средство (например, адренокортикоид, андроген, антиандроген, эстроген, антиэстроген, ингибитор
- 20 ароматазы, агонист гонадотропин-рилизинг гормона или аналог соматостатина); или соединение, которое направленно воздействует на фермент или receptor, который сверхэкспрессируется и/или другим образом участвует в конкретном метаболическом пути, регуляция которого нарушена в опухолевой клетке (например, ингибиторы АТФ (аденозинтрифосфат) и ГТФ (гуанозинтрифосфат) фосфодиэстеразы, ингибиторы
- 25 гистондезацетилазы, ингибиторы протеинкиназы (такие как ингибиторы серии-, треонин- и тирозинкиназы (например, протеинтироузинкиназы Абельсона)) и различные факторы роста, их рецепторы и ингибиторы их киназ (такие как ингибиторы киназы рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторы киназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибиторы фактора роста фибробластов, ингибиторы
- 30 рецептора инсулиноподобного фактора роста и ингибиторы киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста)); ингибиторы аминопептидазы; ингибиторы протеосомы; ингибиторы циклооксигеназы (например, ингибиторы циклооксигеназы-1 или циклооксигеназы-2); ингибиторы топоизомеразы (например, ингибиторы топоизомеразы I, или ингибиторы топоизомеразы II); или средства, содержащие
- 35 ретиноиды.

Алкилирующим средством, которое можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может быть, например, азотистый иприт (такой как циклофосфамид, мехлорэтамин (хлорметин), урамустин, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид,

- 40 бендамустин или трофосфамид), нитрозомочевина (такая как кармустин, стрептозоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, преднимустин, ранимустин или семустин), алкилсульфонат (такой как бусульфан, манносульфан или треосульфан), азиридин (такой как гексаметилмеламин (алтретамин), триэтиленмеламин, тиотепа (N,N'N'-триэтилентиофосфорамид), карбоквон или триазиквон), гидразин (такой как
- 45 прокарбазин), триазен (такой как дакарбазин) или имидазотетразины (такие как темозоломид).

Координационным комплексом платины, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым

в настоящем изобретении, может быть, например, цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин, сатраплатин или триплатинтетранитрат.

Цитотоксическим лекарственным средством, которое можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым

- 5 в настоящем изобретении, может быть, например, антиметаболит, включая антиметаболиты - аналоги фолиевой кислоты (такие как аминоптерин, метотрексат, пеметрексед или ралтитрексед), антиметаболиты - аналоги пурина (такие как кладрибин, клофарабин, флударабин, 6-меркаптопурин (включая его пролекарственную форму азатиоприн), пентостатин или 6-тиогуанин) и антиметаболиты - аналоги пиримидина
- 10 (такие как цитарабин, децитабин, 5-фторурацил (включая его про лекарственные формы капецитабин и тегафур), флоксуридин, гемцитабин, эноцитабин или сапацитабин).

Антимитотическим средством, которое можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может быть, например, таксан (такой как доцетаксел,

- 15 ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел/таксол или тесетаксел), алкалоид барвинка (такой как винбластин, винкристин, винфлуенин, виндезин, винзолидин или винорелбин), эпотилон (такой как эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C, эпотилон D, эпотилон E или эпотилон F) или аналог эпотилона B (такой как иксабепилон/азаэпотилон B).

Противоопухолевым антибиотиком, который можно использовать в качестве

- 20 противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может быть, например, антрациклин (такой как акларубицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, амрубицин, пирамирубицин, валрубицин или зорубицин), антрацендион (такой как митоксанtron или пиксанtron) или противоопухолевый антибиотик, выделенный из *Streptomyces* (такой как
- 25 актиномицин (включая актиномицин D), блеомицин, митомицин (включая митомицин C) или пликомицин).

Ингибитором тирозинкиназы, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может быть, например, акситиниб, босутиниб, цедираниб,

- 30 дасатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб или вандетаниб.

Ингибитором топоизомеразы, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может быть, например, ингибитор топоизомеразы I (такой

- 35 как иринотекан, топотекан, камптотецин, белотекан, рубитекан или ламелларин D) или ингибитор топоизомеразы II (такой как амсакрин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид или доксорубицин).

В комбинации с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, можно использовать другие противораковые лекарственные средства. Противораковые

- 40 лекарственные средства могут включать биологические или химические молекулы, такие как родственный TNF индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL), тамоксифен, торемифен, флюоксиместерон, ралоксифен, diethylstibestrol, бикалутамид, нильтамид, флутамид, аминоглютетимидал, анастрозол, тетразол, аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH), кетоконазол, госерелинацетат, лейпролид,
- 45 мегэстролацетат, преднизон, мифепристон, амсакрин, бексаротен, эстрамустин, ирофульвен, трабектедин, цетуксимаб, панитумумаб, тозитумомаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, альвоцидеб, селициклиб, аминолевулиновая кислота, метиламинолевулинат, эфапроксидал, порфимер натрия, талапорфин,

темопорфин, вертепорфин, анагрелид, триоксид мышьяка, атрасентан, бортезомиб, кармофур, целекоксиб, демеколцин, элескломол, элсамитруцин, этоглуцид, лонидамин, лукантон, мазопрокол, митобронитол, митогуазон, митотан, облимерсен, омацетаксин, ситимаген, цераденовек, тегафур, тестолактон, тиазофурин, типифарниб и вориностат.

- 5 Примеры средств, содержащих ретиноиды, включают все природные, рекомбинантные и синтетические производные или миметики витамина А, например, ретинилпальмитат, ретиноил-бета-глюкуронид (витамин А1-бета-глюкуронид), ретинилфосфат (витамин А1-фосфат), ретиниловые сложные эфиры, 4-оксоретинол, 4-оксоретинальдегид, 3-дегидроретинол (витамин А2), 11-цик-ретиналь (11-цик-ретинальдегид, 11-цик- или нео-*b*-витамин А1-альдегид), 5,6-эпоксиретинол (5,6-эпокси-витамин А1-спирт), ангидроретинол (ангидро-витамин А1) и 4-кеторетинол (4-кето-витамин А1-спирт), полностью-транс-ретиноевая кислота (ПТРК; третиноин; витамин А-кислота; 3,7-диметил-9-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-ил)-2,4,6,8-нонатетраеноевая кислота [регистрационный №CAS 302-79-4]), липидные препараты полностью -транс-ретиноевой кислоты (например, ATRA-IV), 9-цик-ретиноевая кислота (9-цик-РК; алитретиноин; панретин™; LGD1057), 13-цик-ретиноевая кислота (изотретиноин), (E)-4-[2-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилил)-1-пропенил]бензойная кислота, 3-метил-(E)-4-[2-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилил)-1-пропенил]бензойная кислота, фенретинид(Н-(4-гидроксифенил)ретинамид; 4-HPR), этретинат
- 10 (этиловый эфир (полностью-Е)-9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2,4,6,8-нонатетраеноевой кислоты; тегизон), ацитретин ((полностью-Е)-9-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)-3,7-диметил-2,4,6,8-нонатетраеноевая кислота; Ro 10-1670; сориатан; неотигазон), тазаротен (этил-6-[2-(4,4-диметилтиохроман-6-ил)-этенил]никотинат; тазорак; аваге; зорак), токоретинат (9-цик-третиноин; токоферил), адапален (6-[3-(1-
- 15 адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота; дифферин), мотретинид (триметилметоксифенил-Н-этилретинамид; тасмадерм), ретинальдегид (ретиналь), CD437 (6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-нафталинкарбоновая кислота; АГФН), CD2325, ST1926 ([E-3-(4'-гидрокси-3'-адамантилбифенил-4-ил)акриловая кислота], ST1878 (метил-2-[3-[2-[3-(2-метокси-1,1-диметил-2-оксоэтокси)фенокси]этокси]фенокси]
- 20 изобутират), ST2307, ST1898, ST2306, ST2474, MM11453, MM002 (3-C1-АНРС), MX2870-1, MX3350-1, MX84 и MX90-1, докозагексаеновая кислота (ДГК), фитановая кислота (3,7,11,15-тетраметилгексадекановая кислота), MS6682 (метопреновая кислота), LG100268 (LG268), LG100324, SR11203 ([2-(4-карбоксифенил)-2-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтилил)-1,3-дитиан], SR11217 (4-(2-метил-1-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтилил)пропенил)бензойная кислота), SR11234, SR11236 (2-(4-
- 25 карбоксифенил)-2-(5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтилил)-1,3-диоксан), SR11246, AGN194204, производные 9-цик-РК, такие как LGD1069 (3-метил-TTNEB; бексаротен; таргретин®; 4-[1-(5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафтилил)этенил]бензойная кислота).

- 30 Примеры ингибиторов гистондезацетилазы включают, но не ограничиваются только ими, MC-275 (SNDX-275; энтиностат), FK228 (FR 901228; депсипептид; ромидепсин), CI-994 (ацетилдиналин; тацединалин), апицидин (цикло[(2S)-2-амино-8-оксадеканоил-1-метокси-L-триптофил-L-изолейцил-(2R)-2-пиперидинкарбонил]), A-161906 (7-[4-(4-цианофенил)фенокси]гидроксамовая кислота), скриптаид (гидроксиамид 6-(1,3-диоксо-1Н,3Н-бензо[де]изохинолин-2-ил)гексановой кислоты), PXD-101 (белиностат), CHAP (циклический пептид, содержащий гидроксамовую кислоту), LAQ-824 (дациностат), BML-EI319 (депудецин), 03139 (оксамфлатин), NSC 696085 (пироксамид), MW2796; MW2996, T2580 (трапоксин А), AN-9 (пиванекс), W222305 (трибутирин) трихостатин

А, трихостатин С, масляную кислоту, вальпроевую кислоту (ВПК), субероиланилид гидроксамовой кислоты (САГК; вориностат), бис-гидроксамид м-карбоксикоричной кислоты (ГАКК), салицил-бис-гидроксамовую кислоту (S607; СГК; SHAM); субероил-бис-гидроксамовую кислоту (СБГК); азелаин-бис-гидроксамовую кислоту (АБГК);

- 5 азелаин-1-гидроксамат-9-анилид (ААГА); 3С1-UCHA (6-(3-хлорфенилуреидо) гидроксамовая кислота); и бутират, 4-фенилбутират, фенилацетат, валерат, изовалерат, бутирамид, изобутирамид, 3-бромпропионат и вальпроат натрия.

Кроме того, в совместной терапии с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, также можно использовать биологические лекарственные средства, такие

- 10 как антитела, фрагменты антител, конструкции антител (например, одноцепочечные конструкции) и/или модифицированные антитела (такие как привитые к CDR антитела, гуманизированные антитела, "полностью гуманизированные" антитела и т.п.), направленные на рак или опухоль маркеры/факторы/цитокины, участвующие в раковых заболеваниях. Примерами таких биологических молекул являются алемтузумаб,
- 15 аполизумаб, азелизумаб, атилизумаб, бапиньюзумаб, бевализумаб, биватузумабмертанзин, кантузумабмертанзин, цеделизумаб, цертолизумабпегол, цитфуситузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамицин, инотузумабозогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотовизумаб,
- 20 мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфуситузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, резивизумаб, ритуксимаб, ровелизумаб, ролизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб,
- 25 торализумаб, трастузумаб, тукотузумабцелмолейкин, тукузитузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Другие биологические средства включают, но не ограничиваются только ими, иммуномодулирующие белки, такие как цитокины (такие как интерлейкин-2 (IL-2, алдеслейкин), эпойетин-альфа; EPO), гранулоцит-CSF (G-CSF; филграстин) и гранулоцит-

- 30 макрофаг-CSF (GM-CSF; сарграмостим), и интерфероны, (например, интерферон-альфа, интерферон-бета и интерферон-гамма), бацилла Кальметта-Герена, левамизол и октреотид, эндостатин, подавляющие опухоль гены (например, DPC4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 и BRCA2) и противораковые вакцины (например, опухолевые специфические антигены, такие как ганглиозиды (GM2), специфический антиген простаты (САП), альфа-фетопротеин (AFP), карциноэмбриональный антиген (КЭА) (продуцируется при раке толстой кишки и других adenокарциномах, например, при раке молочной железы, легких, желудка и поджелудочной железы), связанные с меланомой антигены (MART-1, gap100, МАОЕ-1,3-тирозиназа), фрагменты E6 и E7 папилломавируса, целые клетки или сегменты/лизаты аутологических опухолевых
- 35 клеток и аллогенных опухолевых клеток.

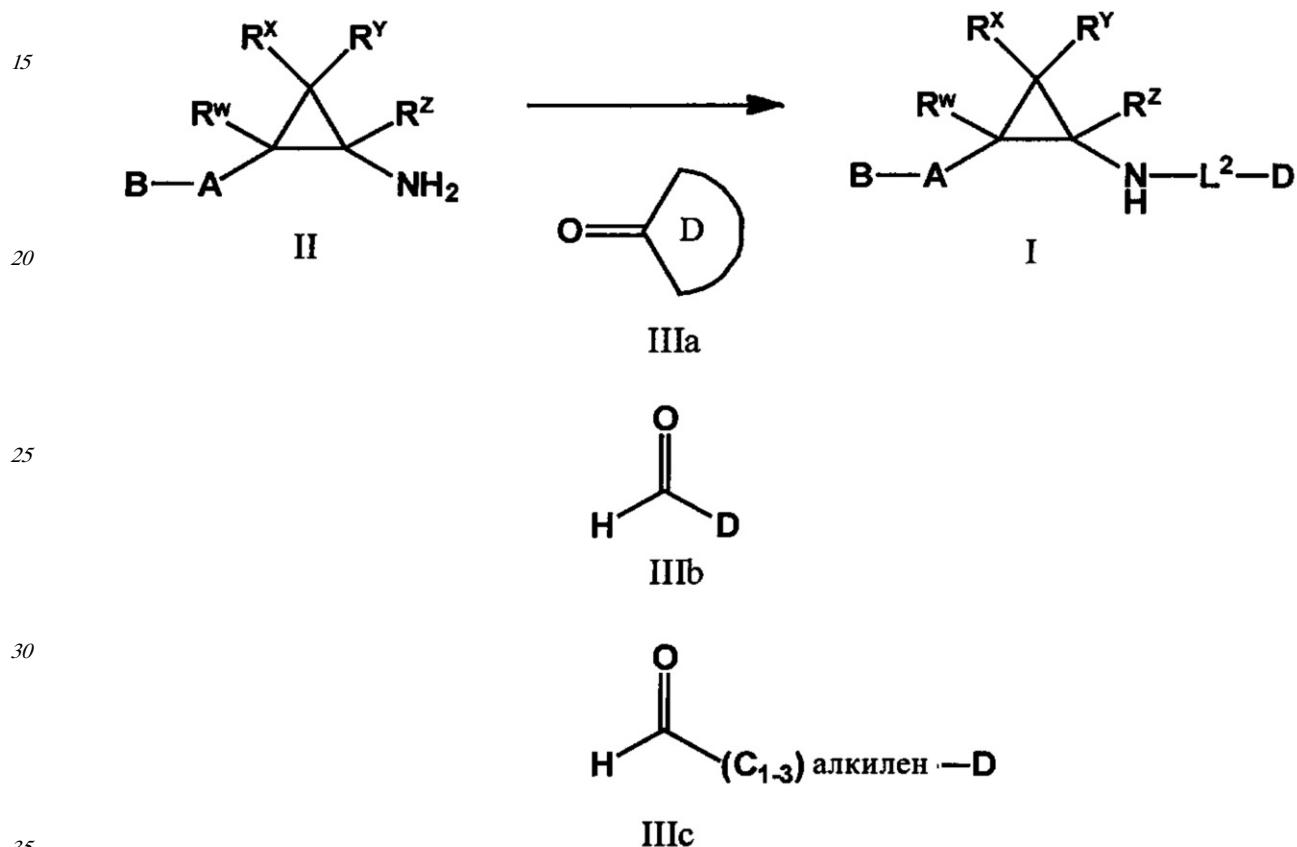
#### Описание общего пути синтеза

Соединения формулы I можно синтезировать в соответствии или по аналогии с общими путями, описанными ниже. Если не указано иное, то в описанных ниже методиках значения различных заместителей в каждом синтетическом продукте и в

- 45 каждом соединении формулы I являются значениями, описанными выше для соединения формулы I. Для получения соединений формулы I также можно использовать другие пути, известные специалисту с общей подготовкой в данной области техники, а также другие реагенты и промежуточные продукты. Приведенные ниже схемы реакций

представляют собой только примеры осуществления настоящего изобретения и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. В некоторых методиках, описанных ниже, может быть необходимо или желательно защитить реакционноспособные или лабильные группы обычными защитными группами. Природа этих защитных групп и 5 процедуры их введения и удаления хорошо известны в данной области техники (см., например, Greene TW and Wuts PGM "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4th edition, Wiley, 2006). Когда содержится защитная группа, необходимо проведение последующей стадии удаления защитной группы, которую можно провести при стандартных условиях, хорошо известных в данной области техники, таких как 10 описанные в приведенной выше публикации.

В общем случае соединения формулы I можно получить путем восстановительного алкилирования циклопропиламинопроизводного формулы II с использованием кетона формулы IIIa или альдегида формулы IIIb или IIIc, как показано ниже на схеме 1:



### СХЕМА 1

Где A, B, D, R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup> и L<sup>2</sup> обладают значениями, раскрытыми выше для соединения формулы I.

Указанное восстановительное алкилирование можно провести при стандартных 40 условиях проведения реакций восстановительного алкилирования, хорошо известных в данной области техники. Например, подходящим набором условий является введение в реакцию соединения II с соединением IIIa, IIIb или IIIc с использованием восстановительного реагента, такого как борогидрид (например, триацетоксиборогидрид натрия или борогидрид натрия) в подходящем растворителе, 45 таком как дихлорэтан или метанол, необязательно в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота. Для проведения реакции необходимо защитить любую другую аминогруппу, которая может содержаться в соединении II или в соединении IIIa, IIIb или IIIc, с использованием обычных защитных групп аминогруппы, чтобы избежать

любых побочных реакций; если содержится такая защитная группа аминогруппы, то для получения соединения формулы I потребуется последующее проведение стадии удаления защитной группы. Можно использовать любую подходящую защитную группу аминогруппы, такую как, например, трет-бутоксикарбонильная группа (Вос).

- <sup>5</sup> Если используют группу Вос, то удаление защитной группы можно провести при стандартных условиях, например, в кислой среде с использованием HCl в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир или 1,4-диоксан, или с использованием трифтормукусной кислоты (ТФК) в дихлорметане. Если на последней стадии синтеза используют HCl, соединения формулы I получают в виде гидрохлорида. Аналогичным <sup>10</sup> образом, если используют ТФК, то соединения получают в виде трифторацетата.

Циклопропиламинопроизводные формулы II и кетоны формулы IIIа и альдегиды формулы III<sup>b</sup> или III<sup>c</sup> имеются в продаже или их можно получить по методикам, раскрытым в литературе.

Методики получения соединений формулы I более подробно описаны ниже.

- <sup>15</sup> Соединения формулы I, в которой R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, R<sup>Z</sup>=H, можно синтезировать, например, общим путем, представленным на схеме 2. Этот путь является особенно подходящим для получения соединений, в которых B=H или R<sup>1</sup>, поскольку соответствующий альдегид (1) имеется в продаже или его можно легко получить. На приведенной ниже схеме 2 для схематического представления "B" не использовали.
- <sup>20</sup>

25

30

35

40

45

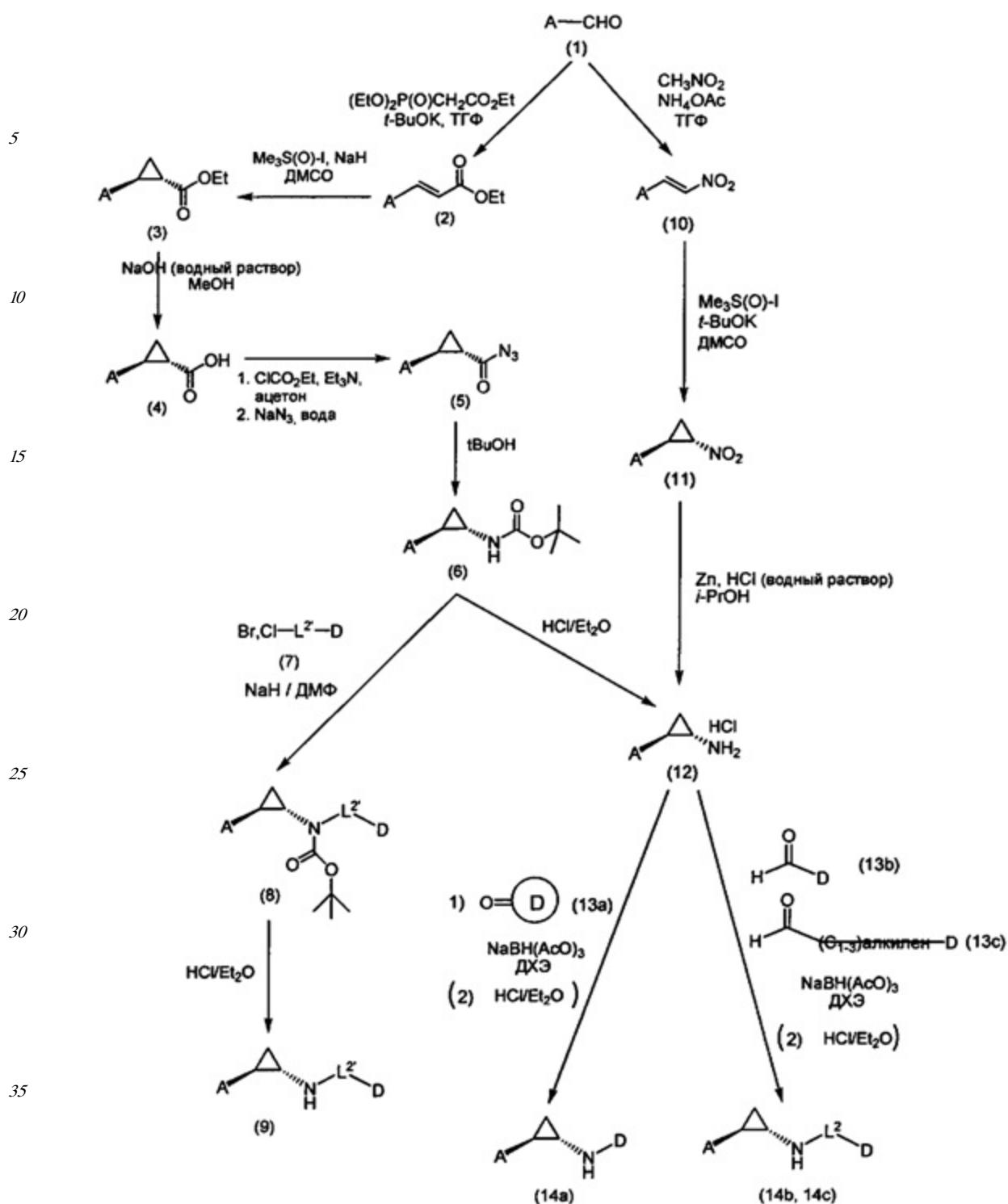


СХЕМА 2: ДХЭ (дихлорэтан), ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), ТГФ (тетрагидрофуран).

Альдегиды формулы (1) вводят в реакцию Хорнера-Уодсворт-Эммонса с использованием триэтилфосфонацетата и основания, предпочтительно трет-бутоксида калия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, и получают этилакрилатные производные формулы (2), которые затем вводят в реакцию циклопропанирования с использованием trimetilsulfonijyodida и гидрида натрия в диметилсульфоксиде в качестве растворителя и получают (транс)-этилциклоопанкарбоксилатные производные формулы (3) (получают в виде

рацемической смеси транс-((1S,2R) и (1R,2S))). Гидролиз с получением соответствующих производных (транс)-циклопропанкарбоновой кислоты (4) можно провести в щелочной среде с использованием, например, NaOH в подходящем растворителе, таком как MeOH. Последующая реакция соединения (4) сначала с этилхлорформиатом и триэтиламином 5 в ацетоне и затем с азидом натрия в воде приводит к образованию (транс)-циклопропанкарбонилазидных производных формулы (5). Реакция с трет-бутилолом приводит к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (6). Алкилирование алкилгалогенидами формулы (7) в щелочной среде с использованием, например, NaN в подходящем растворителе, таком как DMF, приводит 10 к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (8). Удаление защитной группы Bos в кислой среде, например, с использованием 2 M раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или с использованием HCl в 1,4-диоксане приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (7), что соответствует соединению 15 формулы I и, в частности, Ia, в которой B обозначает H или R<sup>1</sup>.

Альтернативно, (транс)-циклопропанаминовые производные формулы (12) можно синтезировать по реакции альдегидов формулы (1) с нитрометаном и ацетатом аммония с использованием тетрагидрофурана в качестве растворителя, что приводит к 20 образованию нитrostирола формулы (10). Последующая реакция циклопропанирования с использованием trimethylsulfoxonium iodide и трет-бутоксида калия приводит к образованию транс-нитроциклоприльных производных формулы (11) (получают в виде рацемической смеси транс-((1S,2R), (1R,2S))) и заключительное восстановление с использованием цинка в хлористоводородной кислоте дает (транс)-циклопропанаминовые производные формулы (12).

Восстановительное алкилирование производных формулы (12) с использованием 25 кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы (13b) или (13c) при стандартных условиях, например, с использованием triacetonoxoborohydrida натрия или борогидрида натрия в качестве восстановительного реагента, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан или метанол, приводит к образованию (транс)-циклопропиламинопроизводных формулы (14a), (14b) или (14c) соответственно, которые 30 соответствуют соединению формулы I, и, в частности Ia, в которой R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup>=H. В случае, если кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную группой Bos аминогруппу (Bos: трет-бутоксикарбонил), то для получения соединения (14a), (14b) или (14c) 35 соответственно, необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления защитной группы, которую можно провести в кислой среде, например, с использованием 2 M раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или с использованием HCl в 1,4-диоксане.

Альдегиды формулы (1), алкилгалогениды формулы (7), кетоны формулы (13a) и 40 альдегиды формулы (13b) и (13c) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

Соединения формулы I, в которой B=L<sup>1</sup>-E, и R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup>=H и L<sup>1</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O- (где 45 x является таким, как определено выше), можно синтезировать, например, по общему пути, представленному на схеме 3.

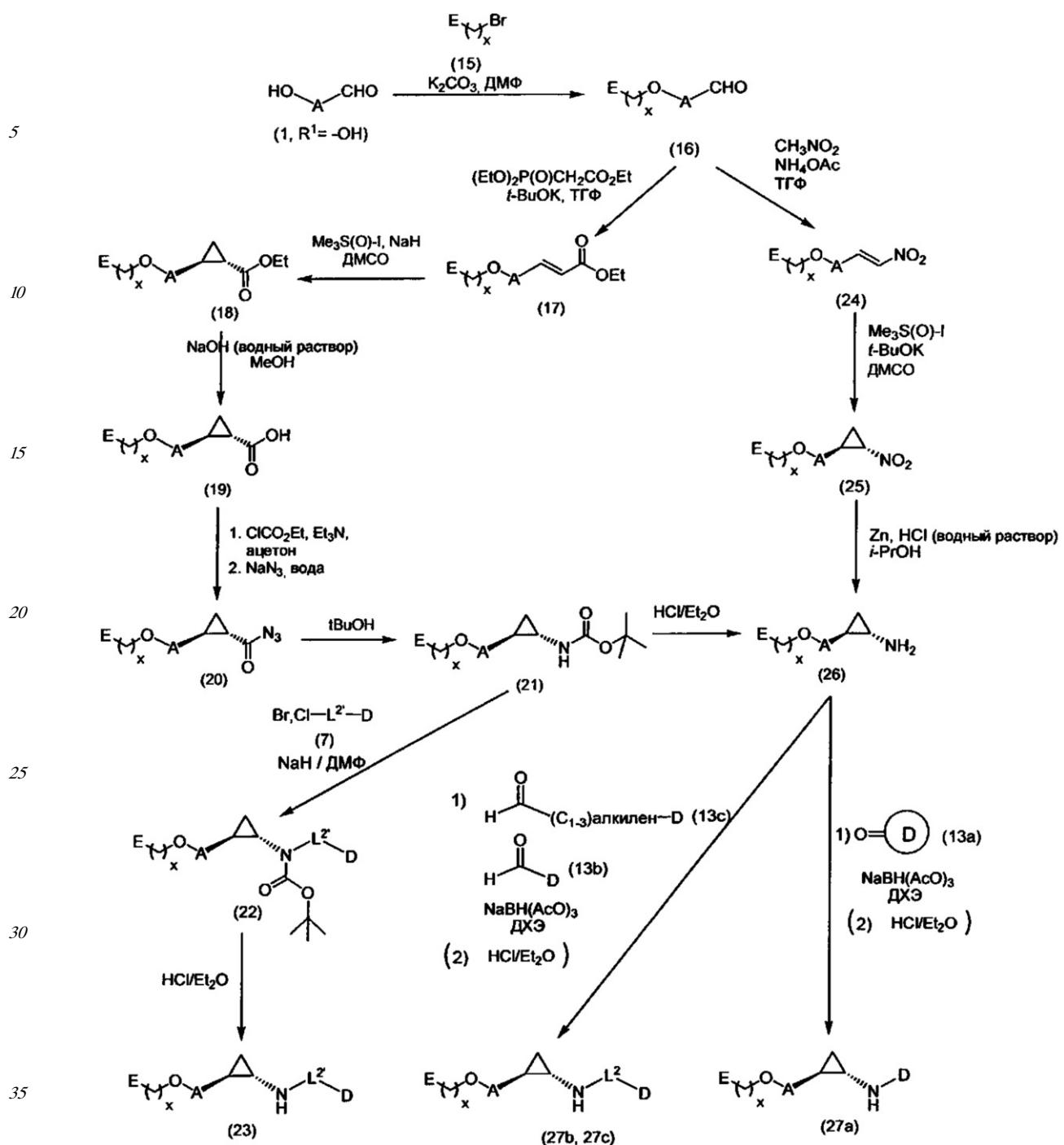


СХЕМА 3: ДХЭ (дихлорэтан), ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), ТГФ (тетрагидрофуран)

Алкилирование альдегидов формулы 1 (в которой R<sup>1</sup>=-OH) с использованием бромпроизводных формул (15) (также можно использовать другие галогенпроизводные) и основания, предпочтительно карбоната калия в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, приводит к образованию производных альдегидов формулы (16). Их вводят в реакцию Хорнера-Уодсворт-Эммонса при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2, и получают этилакрилатные производные формулы (17) которые затем вводят в реакцию циклопропанирования при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2, и получают (транс)-этилциклоопанкарбоксилатные производные формулы (18). С использованием таких

же условиях, как раскрытые на схеме 2 для превращения соединения (3) в соединение (6), соединение (18) превращают в (транс)-циклопропанаминовое производное формулы (21). Последующее алкилирование алкилгалогенидами формулы (7) в щелочной среде с использованием, например, NaN в подходящем растворителе, таком как ДМФ,  
<sup>5</sup> приводит к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (22). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием HCl 2 М в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловом эфире, приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (23), что соответствует соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ ,  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$   
<sup>10</sup> и  $R^Z=H$  и  $L^1=-(CH_2)_x-O-$ .

Альтернативно, (транс)-циклопропанаминовые производные формулы (26) можно синтезировать из альдегидов формулы (16) путем превращения в нитростирол формулы (24) с последующим циклопропанированием и получением соединения (25) и

<sup>15</sup> восстановлением нитрогруппы при таких же условиях, как раскрытые на схеме 2 для превращения соединения (1) в соединение (12) через соединения (10) и (11).

Восстановительное алкилирование производных формулы (26) с использованием кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы (13b) или (13c) при таких же условиях, как раскрытые на схеме 1 или 2, дает соединения (27a), (27b) или (27c) соответственно,

<sup>20</sup> которое соответствует соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E$  и  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L^1=-(CH_2)_x-O-$ . В случае, если кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную группой Вос аминогруппу (Вос: трет-бутилоксикарбонил), для получения соединений (27a), (27b) или  
<sup>25</sup> (27c) соответственно необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления защитной группы, которую можно провести в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или с использованием HCl в 1,4-диоксане.

<sup>30</sup> Альдегиды формулы (1, в которой  $R^1=-OH$ ), бромпроизводные формулы (15) и кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

<sup>35</sup> Соединения формулы I, в которой  $B=-L^1-E$  и  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L^1=-O-$ , можно синтезировать, например, по общему пути, представленному на схеме 4.

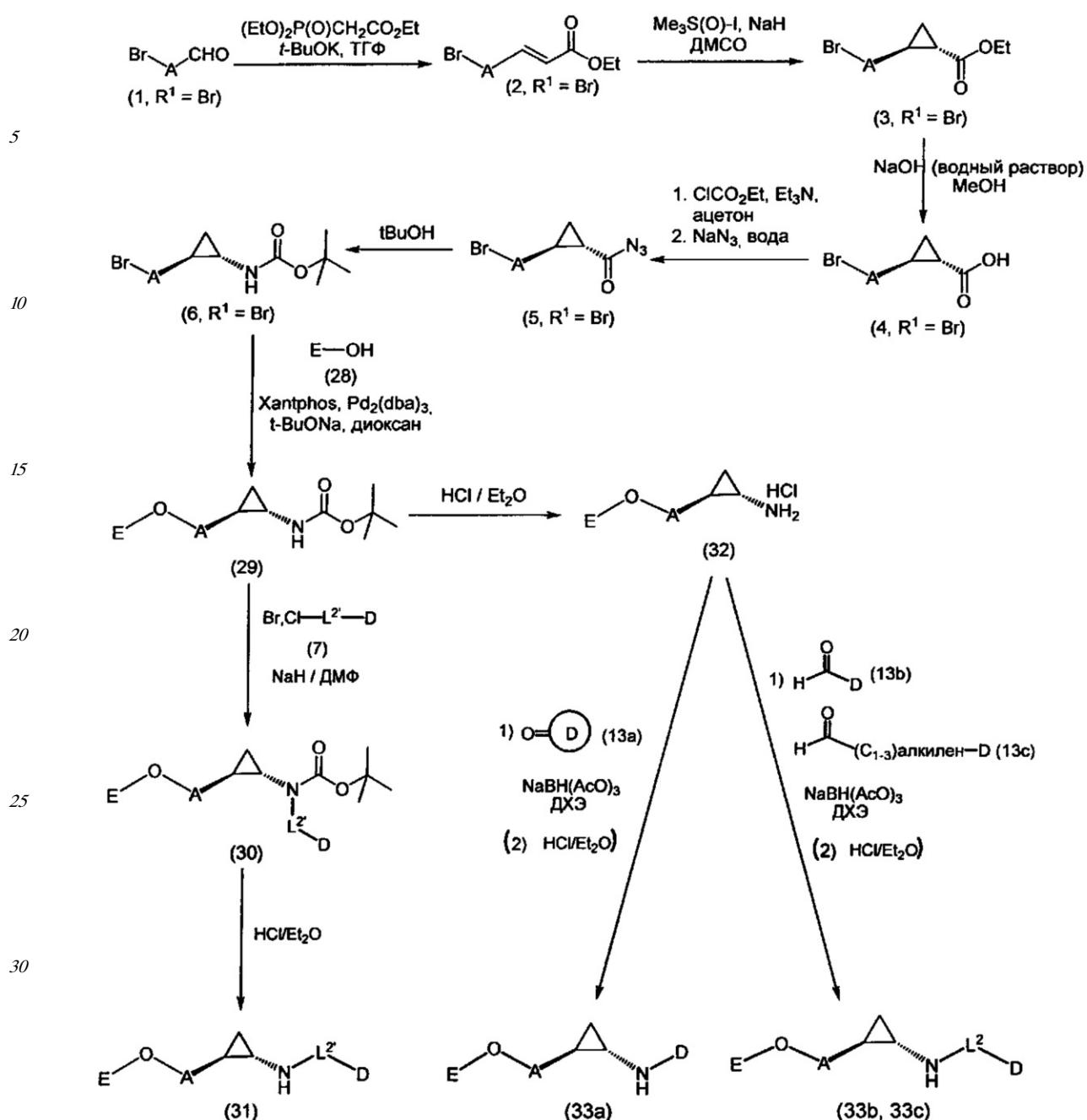


СХЕМА 4: ДХЭ (дихлорэтан), ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (три(дibenзилиденакетон)дипалладий(0)), ТГФ (тетрагидрофуран), Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен).

Альдегиды формулы (1) (в которой R<sup>1</sup>=Br) вводят в реакцию Хорнера-Уодсворт-Эммонса при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2, и получают этилакрилатные производные формулы (2) (в которой R<sup>1</sup>=Br), которые затем вводят в реакцию циклопропанирования при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2 для превращения соединения (2) в соединение (3), и получают (транс)-этилциклоопанкарбоксилатные производные формулы (3), в которой R<sup>1</sup>=Br.

Соединения формулы (3) (в которой R<sup>1</sup>=Br) превращают в соответствующие производные (транс)-циклоопанкарбоновой кислоты формулы (4) (в которой R<sup>1</sup>=Br), которые затем превращают в (транс)-циклоопанкарбонилазидные производные

формулы (5) (в которой  $R^1=Br$ ) и затем в трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматные производные формулы (6) (в которой  $R^1=Br$ ) при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2. Реакция соединений формулы (6) (в которой  $R^1=Br$ ) с гидроксипроизводными 5 формулами (28) с использованием палладиевого катализатора, такого как три(дibenзилиденакетон)дипалладий(0), Xantphos и основания, такого как трет-бутоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как диоксан, приводит к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (24). Алкилирование алкилгалогенидами формулы (7) в щелочной среде с использованием, например,  $NaH$  10 в подходящем растворителе, таком как ДМФ, приводит к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (30). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора  $HCl$  в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или  $HCl$  в 1,4-диоксане, приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (31), 15 которые соответствуют соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ , и  $R^W, R^X, R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L$  обозначает O.

Альтернативно, удаление защитной группы Вос из производных формулы (29) в 20 кислой среде, например, с использованием 2 М раствора  $HCl$  в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или  $HCl$  в 1,4-диоксане, приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (32).

Восстановительное алкилирование с использованием кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы (13b) или (13c) при таких же условиях, как раскрытие на схеме 1 или 2, приводит к образованию (транс)-циклопропиламинопроизводных формулы (33a), 25 (33b) или (33c) соответственно, которые соответствуют соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E, R^W, R^X, R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L^1$  обозначает O. В случае, если кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную группой Вос аминогруппу (Вос: трет-бутоксикарбонил), то для получения 30 соединений (33a), (33b) или (33c) соответственно, необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления защитной группы, которую можно провести в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора  $HCl$  в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или  $HCl$  в 1,4-диоксане.

Альдегиды формулы (1) (в которой  $R^1=Br$ ), гидроксипроизводные формулы (28) и кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) имеются в продаже или 35 их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

Соединения формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ , и  $R^W, R^X, R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L^1=-NH-$  или  $-(CH_2)_x-NH-$ , можно синтезировать, например, по общему пути, представленному на 40 схеме 5.

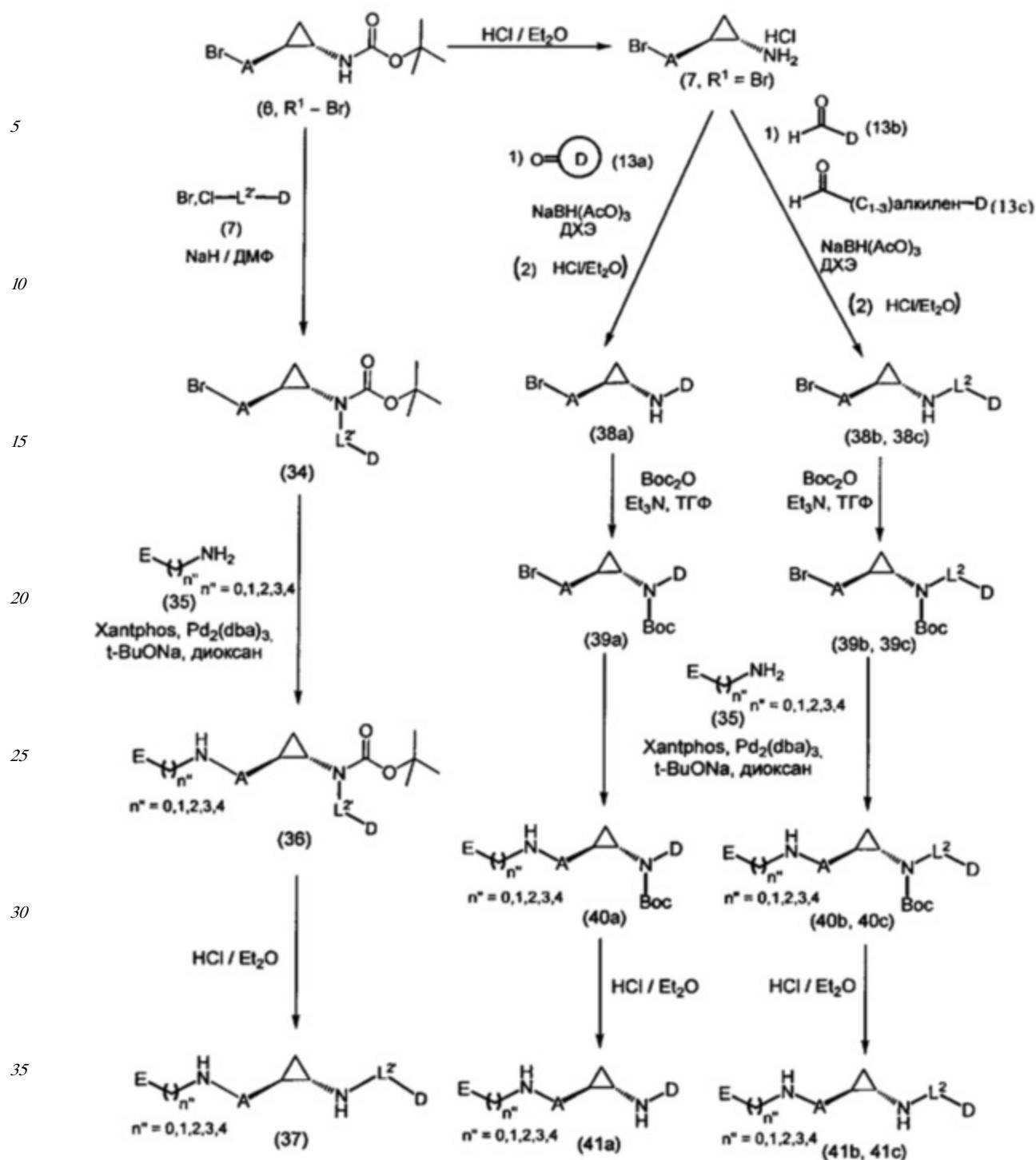


СХЕМА 5: Boc<sub>2</sub>O (ди-трет-бутилдикарбонат), ДХЭ (дихлорэтан), ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (три(дibenзилиденакетон)дипалладий(0)), ТГФ (тетрагидрофуран), Xantphos (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен).

Трет-бутил-(транс)-циклогликопропилкарбаматные производные формулы (6) (в которой R<sup>1</sup>=Br), полученные по такой же методике, как раскрыта на схеме 4, превращают в (транс)-циклогликопропанаминовые производные формулы (34) алкилированием алкилгалогенидами формулы (7) в щелочной среде с использованием, например, NaH в подходящем растворителе, таком как ДМФ, и получают трет-бутил-(транс)-

циклогексилкарбаматные производные формулы (34), которые затем вводят в реакцию с аминопроизводными формулами (35) с использованием палладиевого катализатора, такого как трис(дифенилиденакетон)дипалладий(0), Xantphos и основания, такого как трет-бутилксид натрия, в подходящем растворителе, таком как диоксан, и получают  
5 трет-бутил-(транс)-циклогексилкарбаматные производные формулы (36). Удаление защитной группы Вос у соединения (36) в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или с использованием HCl в 1,4-диоксане приводит к образованию (транс)-циклогексанаминовых производных формулы (37), которые соответствуют соединению  
10 формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ ,  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z=H$  и  $L^1=-NH-$  или  $-(CH_2)_x-NH-$ .

Альтернативно, трет-бутил-(транс)-циклогексилкарбаматные производные формулы (6) (в которой  $R^1=Br$ ), полученные по такой же методике, как раскрыта на схеме 4, превращают в (транс)-циклогексанаминовые производные формулы (12) (в которой  
15  $R^1=Br$ ) путем удаления защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или HCl в 1,4-диоксане. Восстановительное алкилирование соединений (12) ( $R^1=Br$ ) с использованием кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы (13b)  
20 или (13c) с использованием условий, раскрытых выше на схеме 1, приводит к образованию (транс)-циклогексиламинопроизводных формулы (38a), (38b) или (38c) соответственно. Последующая реакция с ди-трет-бутилдикарбонатом в щелочной среде с использованием, например, триэтиламина в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, дает содержащие защитную группу Вос производные формулы (39a),  
25 (39b) или (39c) соответственно. Реакция с аминопроизводными формулами (35) с использованием палладиевого катализатора, такого как трис(дифенилиденакетон)  
дипалладий(0), Xantphos и основания, такого как трет-бутилксид натрия, в подходящем растворителе, таком как диоксан, дает трет-бутил-(транс)-циклогексилкарбаматные производные формулы (40a), (40b) или (40cc) соответственно. Удаление защитной  
30 группы Вос в кислой среде, например, с использованием 2 М раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или HCl в 1,4-диоксане приводит к образованию (транс)-циклогексанаминовых производных формулы (41a),  
(41b) или (41c) соответственно, которые соответствуют соединению формулы I, в которой  
Б=-L<sup>1</sup>-E, R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup>=H и L<sup>1</sup>=-NH- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-.

35 Альдегиды формулы (1) (в которой  $R^1=Br$ ), амины формулы (35) и кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

Соединения формулы I, в которой  $R^W=F$ , можно синтезировать, например, общим  
40 путем, представленным на схеме 6. Эта методика применима для получения соединений, обладающих транс- или цис-конфигурацией относительно циклогексильного кольца (т.е. где группы В-А- и -NH-D находятся в транс- или цис-конфигурации), или их смесей, поскольку использующаяся реакция циклопропанирования дает смесь цис/транс-изомеров, как это представлено с помощью волнистой линии на схеме 6, которую  
45 можно использовать без обработки и получить соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в виде смеси цис/транс-изомеров, или, при необходимости, ее можно разделить и получить в конце синтеза необходимые цис- или транспродукты.

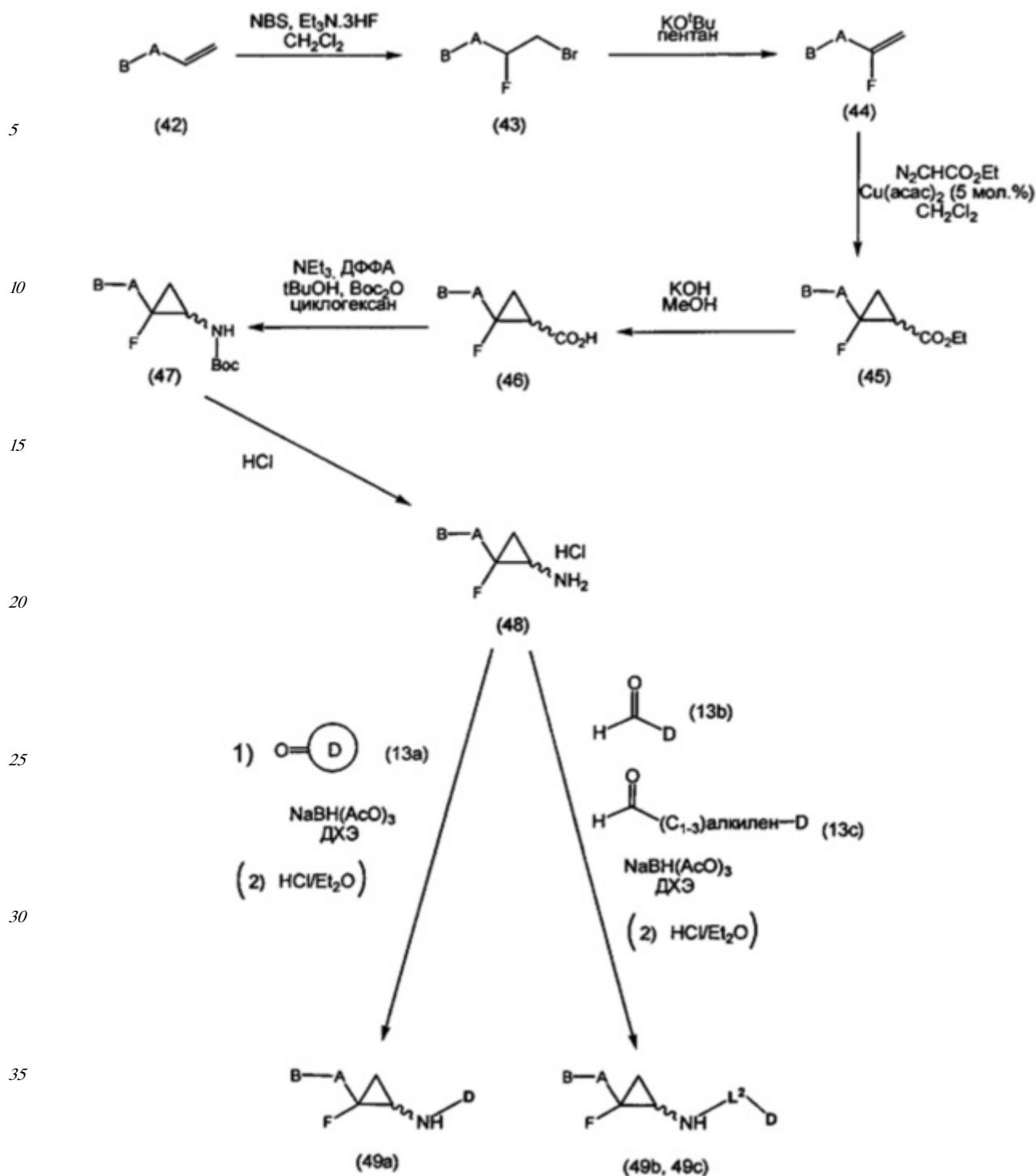


СХЕМА 6: Вос<sub>2</sub>O (ди-трет-бутилдикарбонат), ДХЭ (дихлорэтан), ДФФА (дифенилфосфорилазид), Cu(acac)<sub>2</sub> (ацетилацетонат меди(II)), NBS (N-бромсукциниимид).

Бромфторирование производных формулы (42) с использованием N-бромсукциниимида и триэтиламинтригидрофторида в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, приводит к образованию фторпроизводных формулы (43). Реакция отщепления с использованием основания, такого как, например, трет-бутоксид калия в подходящем растворителе, таком, как например, пентан, дает фторпроизводные формулы (44). Реакция циклопропанирования с использованием этилдиазоацетата и ацетилацетоната меди(II) в качестве катализатора в подходящем растворителе, таком как дихлорметан,

дает смеси цис- и транс-производных формулы (45) состава 1:1. На этой стадии диастереоизомеры можно разделить хроматографически или после омыления (проводимого в щелочной среде с использованием, например, NaOH в подходящем растворителе, таком как MeOH) путем перекристаллизации соответствующих

- 5 карбоновых кислот формулы (46). Разложение по Курциусу содержащих защитную группу Вос циклопропиламинов формулы (47) можно провести с использованием основания, такого как, например, триэтиламин, дифенилфосфорилазид и ди-трет-бутилдикарбонат, в подходящем растворителе, таком как, например, трет-бутанол. Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием 2 M
- 10 раствора HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или HCl в 1,4-диоксане, приводит к образованию циклопропанаминовых производных формулы (48). Восстановительное алкилирование производных формулы (48) с использованием кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы (13b) или (13c) при стандартных условиях, например, с использованием триацетоксиборогидрида
- 15 натрия в качестве восстановительного реагента в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан приводит к образованию (транс)-циклопропиламинопроизводных формулы (49a), (49b) или (49c) соответственно, которые соответствуют соединению формулы I, в которой R<sup>W</sup>=F. В случае, если кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную
- 20 группой Вос аминогруппу (Вос: трет-бутоксикарбонил), то для получения соединения (49a), (49b) или (49c) соответственно необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления защитной группы, которую можно провести в кислой среде, например, с использованием 2 M HCl в диэтиловом эфире в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, или с использованием HCl в 1,4-диоксане.

- 25 Соединения формулы (42) и кетоны формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

Соединения формулы I, в которой R<sup>W</sup> обозначает H, фтор или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>,

- 30 R<sup>Z</sup>=H, можно синтезировать, например, по общему пути, представленному ниже на схеме 7. Эта методика применима для получения соединений, в которых R<sup>W</sup> отличается от водорода, обладающих транс- или цис-конфигурацией относительно циклопропильного кольца (т.е. в которых группы B-A-NH-D находятся в транс- или
- 35 цис-конфигурации), а также соединения формулы I, в которой R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, R<sup>Z</sup>=H (т.е. соединение формулы Ia), обладающих цис-конфигурацией, поскольку использующаяся реакция циклопропанирования дает смесь цис/транс-изомеров, как это представлено с помощью волнистой линии на схеме 7, которую можно разделить и получить искомые цис- или транс-соединения, предлагаемые в настоящем изобретении.

40

45

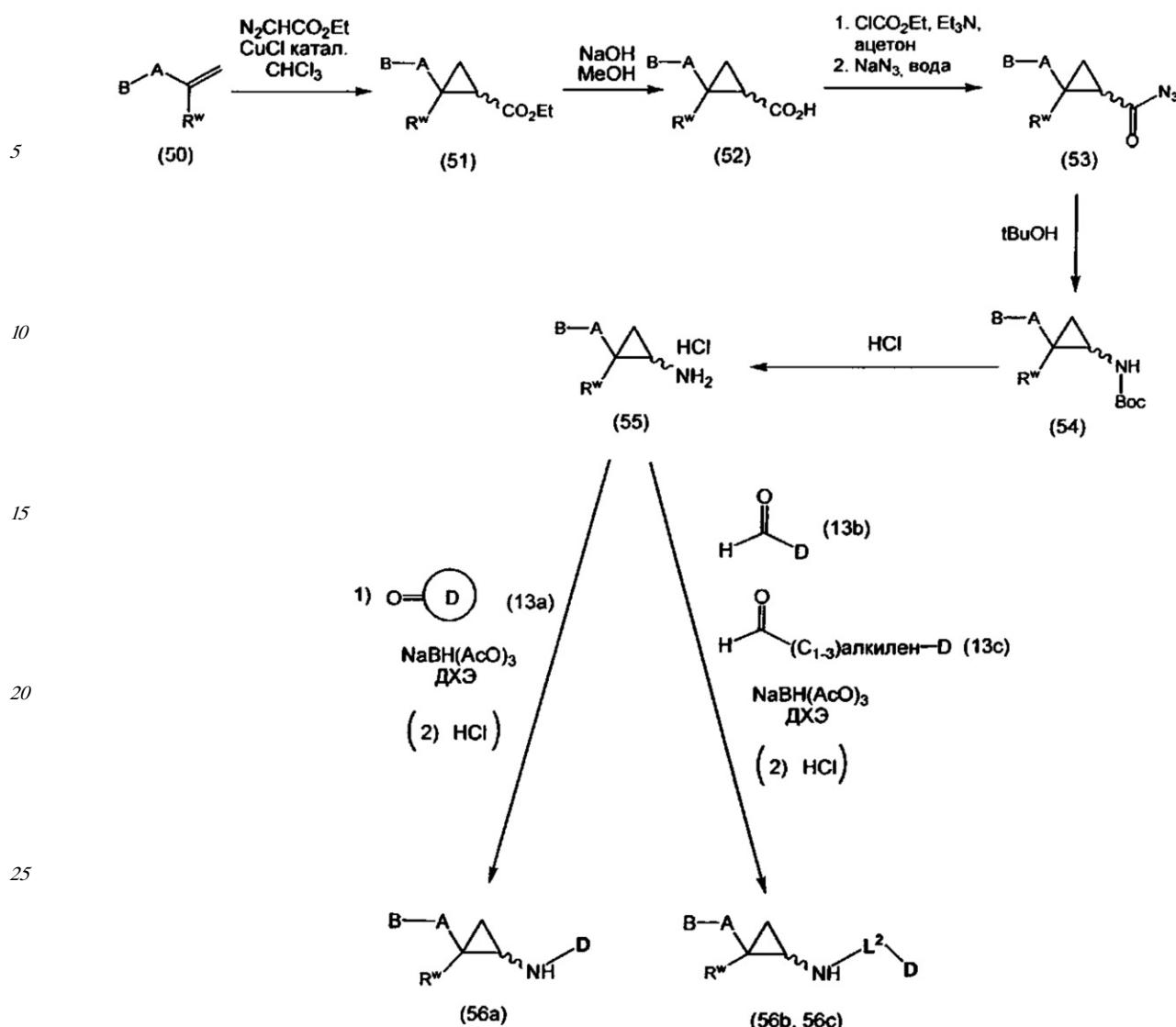


СХЕМА 7: ДХЭ (дихлорэтан)

Производные формулы (50) подвергают циклопропанированию с использованием этилдиазоацетата и хлорида меди(I) в качестве катализатора в подходящем растворителе, таком как хлороформ, и получают смеси цис- и транс-производных состава 1:1 формулы (51). Альтернативно, можно использовать содержащий медь катализатор, раскрытий на схеме 6. На этой стадии диастереоизомеры можно разделить хроматографически или после омыления (проводимого в щелочной среде с использованием, например,  $\text{NaOH}$  в подходящем растворителе, таком как  $\text{MeOH}$ ) путем перекристаллизации соответствующих карбоновых кислот формулы (52). Разложение Курциуса содержащих защитную группу Вос циклопропиламинов формулы (54) можно провести сначала с использованием этилхлорформиата и основания, такого как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетон, и с последующей реакцией с азидом натрия в воде и получить циклопропанкарбонилазидные производные формулы (53). Реакция с трет-бутилолом приводит к образованию содержащих защитную группу Вос циклопропиламинов формулы (54). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, или  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  с использованием  $\text{Et}_2\text{O}$  в качестве растворителя приводит к образованию циклопропанаминовых производных формулы (55). Восстановительное алкилирование с использованием кетонов формулы (13a) или альдегидов формулы

(13b) или (13c) при таких же условиях, как раскрытие на схеме 2, приводит к образованию циклопропиламинопроизводных, предлагаемых в настоящем изобретении, обозначенных на приведенной выше схеме, как соединения формулы (56a), (56b) или (56c), которые соответствуют соединению формулы I, в которой R<sup>w</sup> обозначает H, фтор или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>=H. В случае, если кетон формулы (13a) или альдегиды формулы (13b) или (13c) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную группой Вос аминогруппу (Вос: трет-бутоксикарбонил), то для получения соединения (56a), (56b) или (56c) необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления 10 защитной группы, которую можно провести в кислой среде, например, с использованием HCl в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, или HCl в Et<sub>2</sub>O с использованием Et<sub>2</sub>O в качестве растворителя.

Соединения формулы (50), кетоны формулы (13a) и альдегиды формулы (13b) или (13c) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам 15 синтеза из легко доступных исходных веществ.

Соединения формулы I, в которой B=-L<sup>1</sup>-E, и R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>=H и L<sup>1</sup>=связь, можно синтезировать, например, по общему пути, представленному на схеме 8.

20

25

30

35

40

45

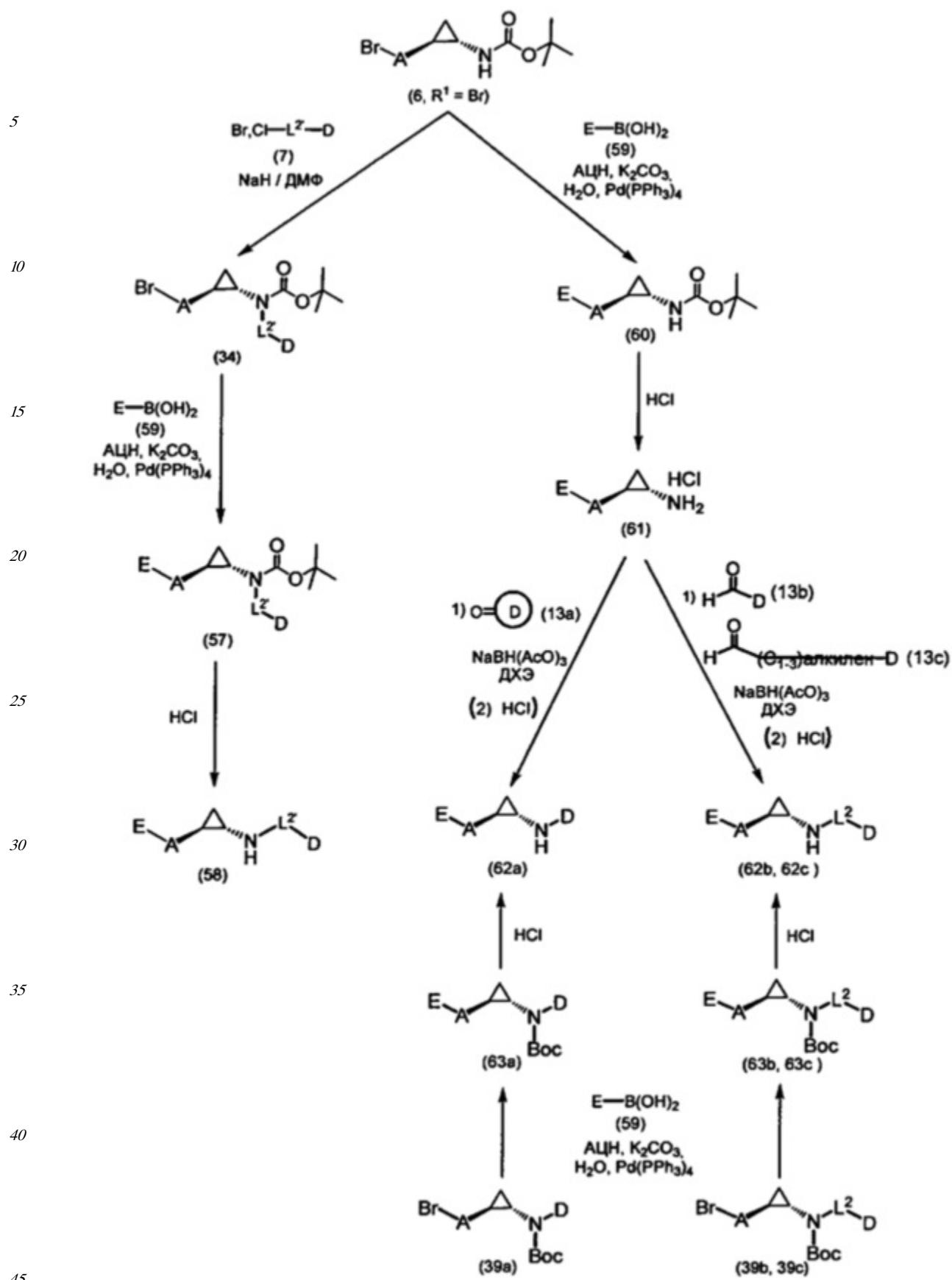


СХЕМА 8: АЦН (ацетонитрил), ДХЭ (дихлорэтан), ДМФ (N,N-диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), ТГФ (тетрагидрофуран)

Трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматные производные формулы (6), полученные

по такой же методике, как раскрыта на схеме 4, превращают в (транс)-циклопропанаминовые производные формулы (60) по реакции с производными бороновой кислоты или ее эфиров формулы (59) с использованием подходящего растворителя, такого как ацетонитрил и вода, основания, такого как, например, 5 карбонат калия, и палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилfosфин)палладий(0). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием HCl в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (61).

Восстановительное алкилирование с использованием кетонов формулы (13а) или 10 альдегидов формулы (13б) или (13с) при таких же условиях, как раскрыты на схеме 2, приводит к образованию (транс)-циклопропиламинопроизводных формулы (62а), (62б) или (62с), которые соответствуют соединениям формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ ,  $R^w$ ,  $R^x$ , 15  $R^y$ ,  $R^z=H$  и  $L=\text{связь}$ . Если кетоны формулы (13а) или альдегиды формулы (13б) или (13с) содержат защищенную аминогруппу, например, защищенную группой Вос аминогруппу (Вос: трет-бутоксикарбонил), то для получения соединения (62а), (62б) или (62с) необходимо провести дополнительную стадию реакции удаления защитной группы. Удаление защитной группы можно провести в кислой среде, например, с использованием HCl в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, или HCl в  $Et_2O$  20 с использованием  $Et_2O$  в качестве растворителя.

Альтернативно, (транс)-циклопропиламинопроизводные формулы (62а), (62б) или (62с) можно синтезировать по реакции содержащих защитную группу Вос производных формулы (39а), (39б) или (39с) с бороновой кислотой или ее эфирами формулы (59) с использованием подходящего растворителя, такого как ацетонитрил и вода, основания, 25 такого как, например, карбонат калия, и палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилfosфин)палладий(0), с получением (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (63а), (63б) или (63с). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием HCl в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, или HCl в  $Et_2O$  с использованием  $Et_2O$  в качестве растворителя, 30 приводит к образованию (транс)-циклопропиламиновых производных формулы (62а), (62б) или (62с), которые соответствуют соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ ,  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^z=H$  и  $L^1=\text{связь}$ .

Альтернативно, алкилирование трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных 35 производных формулы (6), в которой  $R^1=Br$ , алкилгалогенидами формулы (7) в щелочной среде с использованием, например,  $NaH$  в подходящем растворителе, таком как ДМФ, приводит к образованию трет-бутил-(транс)-циклопропилкарбаматных производных формулы (34). Реакция с бороновой кислотой или ее эфирами формулы (59) с использованием подходящего растворителя, такого как ацетонитрил и вода, основания, 40 такого как, например, карбонат калия, и палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилfosфин)палладий(0) приводит к образованию соединений формулы (57). Удаление защитной группы Вос в кислой среде, например, с использованием HCl в 1,4-диоксане в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, или HCl в  $Et_2O$  с 45 использованием  $Et_2O$  в качестве растворителя приводит к образованию (транс)-циклопропанаминовых производных формулы (58), которые также соответствуют соединению формулы I, в которой  $B=-L^1-E$ ,  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^z=H$  и  $L^1=\text{связь}$ .

Альдегиды формулы (1), бороновая кислота или ее эфиры формулы (59) и кетоны

формулы (13а) или альдегиды формулы (13б) или (13с) имеются в продаже или их можно получить по хорошо известным методикам синтеза из легко доступных исходных веществ.

Кроме того, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить из других соединений формулы I с использованием соответствующих реакций взаимопревращения функциональных групп, содержащихся в соединении формулы I, за одну или несколько стадий с использованием хорошо известных в органическом синтезе реакций при стандартных условиях проведения эксперимента. Указанные превращения можно провести для групп R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup> и они могут включать, например, замещение первичного или вторичного амина или спирта путем обработки алкилирующим реагентом, превращение амина в амид, сульфонамид, сульфамид, карбамат или мочевину, катализируемое палладием перекрестное сочетание арилгалогенидов с диборанами, бороновыми кислотами или эфирами или с аминами и т.п. Такие реакции взаимопревращения можно провести для соединения формулы I, а также для любого подходящего синтетического промежуточного продукта, описанного на приведенных выше схемах.

Соли соединения формулы I можно получить в ходе заключительных выделения и очистки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их можно получить обычным образом путем обработки соединения формулы I достаточным количеством необходимой кислоты (или основания) и получить соль.

На приведенных выше схемах 2-5 реакция циклопропанирования, проводимая при раскрытых условиях, всегда приводит к получению рацемической смеси транс-изомеров соединений (3), (11), (18) и (25). Если синтетические процедуры продолжают с использованием полученной таким образом транс-рацемической смеси, то соответствующие соединения формулы I получают в виде смесей транс-изомеров. Аналогичным образом, на схемах 6 и 7 реакция циклопропанирования, проводимая при раскрытых условиях, приводит к получению смеси цис/транс-изомеров соединений (45) и (51). Если синтетическую процедуру продолжают с использованием указанной смеси изомеров, то соответствующие соединения формулы I получают в виде смесей цис/транс-изомеров. При использовании в настоящем изобретении цис- и транс- означает расположение группы -A-B относительно группы -NH-L2-D в циклопропильном кольце.

Хотя способы получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приводят к получению смесей стереоизомеров, отдельные стереоизомеры соединения формулы I можно получить путем разделения соединения формулы I, полученного в виде смеси стереоизомеров, с использованием хорошо известных методик, таких как образование пар диастереоизомеров путем образования соли с оптически активной кислотой с последующей фракционной кристаллизацией и выделением свободного основания, или путем хиральной препаративной хроматографии. Альтернативно, на различных стадиях описанных выше процедур синтеза и с использованием любой известной методики хирального разделения можно получить оптически чистые или энантиомерно обогащенные синтетические промежуточные продукты, которые затем можно использовать без обработки на следующих стадиях. Предпочтительно, если хиральное разделение проводят для транс-циклопропиламинов формулы (12), (26), (32), (48), (55) и (61). Разделение также можно провести на других стадиях процедуры, например, для соединения формулы (45). Подходящая методика получения энантиомеров транс-циклопропиламинов (12), (26), (32), (48), (55) и (61) включает взаимодействие транс-замещенного циклопропиламина с хиральным реагентом для перекристаллизации в растворителе (предпочтительно при условиях, которые достаточны для кристаллизации

соли хирального реагента для перекристаллизации и транс-замещенного циклопропиламина); и выделение закристаллизованой соли хирального реагента для перекристаллизации и транс-замещенного циклопропиламина; таким образом получают энантиомер транс-N-замещенного циклопропиламина. Подходящим для

5 перекристаллизации хиральным реагентом является S-(+)-миндалльная кислота, D-(-)-винная кислота, L-(+)-винная кислота, L-(-)-ди-*p*-толуоилвинная кислота или R-(-)-миндалльная кислота. Подходящими растворителями являются тетрагидрофуран, этанол или их смеси с H<sub>2</sub>O.

10 Альтернативно, специалист в данной области техники с помощью хиральной хроматографии может получить оптически чистые или энантиомерно обогащенные конечные соединения (или синтетические промежуточные продукты).

### Примеры

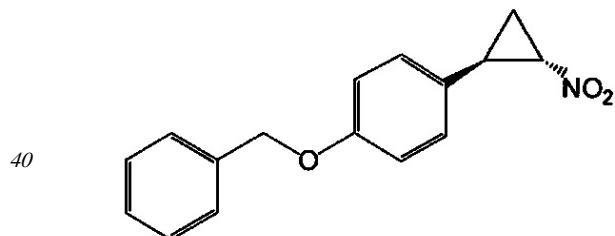
15 Если не указано иное, в соединениях, приведенных во всех примерах в настоящем описании, стереохимическая конфигурация определена химическим названием, указанным для соответствующего соединения, даже если изображенная структура может означать более конкретную конфигурацию. Тем не менее, настоящее изобретение относится к всем стереоизомерам соединений, описанных и определенных в настоящем изобретении. Соответственно, в объем настоящего изобретения входят соединения, описанные в примерах, определенные их химическими названиями, и, кроме того, также 20 соответствующие соединения, обладающие абсолютной конфигурацией, указанной в соответствующих изображенных структурах.

Использовали следующие аббревиатуры:

25 АЦН: ацетонитрил, AcOH: уксусная кислота, Вос: трет-бутилоксикарбонил, (Вос)<sub>2</sub>O: ди-трет-бутилдикарбонат, brm: широкий мультиплет, brs: широкий синглет, Cu(acac)<sub>2</sub>: ацетилацетонат меди(II), d: дублет, ДХЭ: 1,2-дихлорэтан, ДХМ: дихлорметан, ДМФ: N,N-диметилформамид, ДМСО: диметилсульфоксид, ДФФА: дифенилfosфорилазид, Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир, EtOAc: этилацетат, ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография, m: мультиплет, ММЭ: метоксиметиловый эфир, MeOH: метанол, NBS: 30 N-бромууксусный имид, ЯМР: ядерный магнитный резонанс, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>:

три(дibenзилиденакетон)дипалладий(0), q: квадруплет, Rf: коэффициент удержания, КТ: комнатная температура, s: синглет, t: триплет, ТЭА: триэтиламин, ТГФ: тетрагидрофуран, ТСХ: тонкослойная хроматография, vbrs: очень широкий синглет, Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

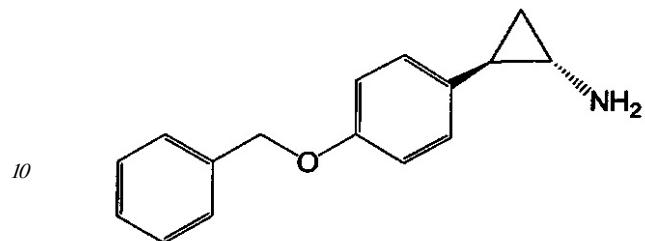
35 Промежуточный продукт А: 1-(Бензилокси)-4-[(транс)-2-нитроциклогексил]бензол



Тринитометилсульфоксониййодид (0,62 г, 2,82 ммоля) порциями добавляли к раствору t-BuOK (0,32 г, 2,82 ммоля) в сухом ДМСО (5 мл). Через 10 мин через канюлю добавляли 45 раствор 1-(бензилокси)-4-[(E)-2-нитровинил] бензола (0,60 г, 2,35 ммоля) в ДМСО (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (3×10 мл); органические слои промывали рассолом (2×15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали.

После удаления растворителя оставшееся оранжевое масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% EtOAc/гексаны) и получали 0,16 г 1-(бензилокси)-4-[*(транс)*-2-нитроциклогексил]бензола [Rf=0,5 (20% EtOAc/гексаны), белое твердое вещество, выход 26%].

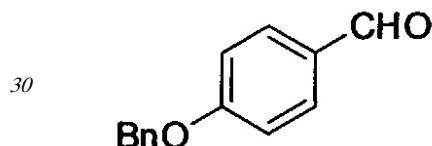
<sup>5</sup> Промежуточный продукт В: Транс-2-[4-(бензилокси)фенил]циклогексанамин



Цинковую пыль (1,97 г, 30 молей) при энергичном перемешивании в течение 30 мин небольшими порциями добавляли к раствору 1-(бензилокси)-4-[*(транс)*-2-нитроциклогексил]бензола (промежуточный продукт А, 0,81 г, 3,0 ммоля) в i-PrOH (25 мл) и HCl (11 мл 2,7 н. водного раствора, 30 ммолей). Через 17 ч смесь фильтровали через слой целита, который промывали с помощью 10 мл метанола. Фильтрат концентрировали и добавляли 10 мл воды, промывали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл). Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После удаления растворителя неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и получали 0,50 г (транс)-2-[4-(бензилокси)фенил]циклогексанамина [Rf=0,2 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)], белое твердое вещество, выход 70%.

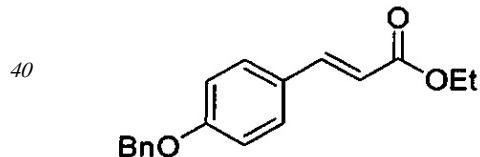
<sup>20</sup> <sup>25</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOH, 250 МГц, δ): 7,45-7,27 (m, 5H, ArH); 6,96 (d, J=8,5 Гц, 2H, ArH); 6,86 (d, J=8,5 Гц, 2H, ArH); 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,41-2,34 (m, 1H, CH); 1,86-1,76 (m, 1H, CH); 0,98-0,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Промежуточный продукт С: 4-(Бензилокси)бензальдегид



Карбонат калия (678 г, 4,91 моля) добавляли к раствору 4-гидроксибензальдегида (200 г, 1,63 моля) в ДМФ (2 л), затем при 0°C добавляли бензилбромид (214 мл, 1,80 моля) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (3 л), твердое вещество отфильтровывали и сушили и получали 4-(бензилокси)бензальдегид (230 г, 66%).

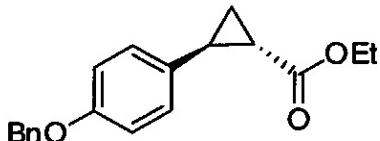
Промежуточный продукт D: (E)-Этил-3-(4-(бензилокси)фенил)акрилат



Триэтилfosфонацетат (259 мл, 1,3 моля) при -5°C по каплям медленно добавляли к раствору трет-бутоксида калия (145 г, 1,29 моля) в сухом ТГФ (2 л) и перемешивали в течение 30-45 мин. Затем при -10°C в течение 15 мин медленно по каплям добавляли раствор 4-(бензилокси)бензальдегида (промежуточный продукт С, 230 г, 1,08 моля) в сухом ТГФ (1,5 л) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc

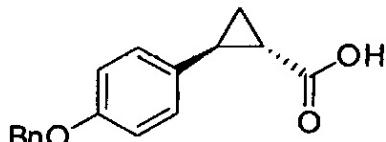
(2×1,5 л). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 л), водой (1 л), рассолом (1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный (E)-этил-3-(4-(бензилокси)фенил)акрилат (290 г, 95%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 Промежуточный продукт E: (транс)-Этил-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбоксилат



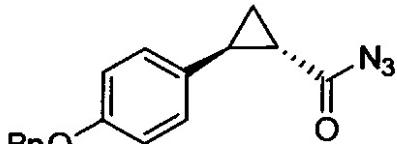
10 Триметилсульфоксониййодид (224 г, 1,02 моля) при КТ в течение 20 мин порциями добавляли к суспензии NaH (40,8 г, 1,02 моля) в сухом ДМСО (2 л) и перемешивали в 15 течение 1 ч до образования прозрачного раствора. По каплям добавляли раствор (E)-эт 15-тил-3-(4-(бензилокси)фенил)акрилата (промежуточный продукт D, 240 г, 0,85 моля) в сухом ДМСО (2 л) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции 20 реакционную смесь выливали в воду со льдом (2 л), экстрагировали с помощью EtOAc (2×1 л). Объединенные органические экстракты промывали водой со льдом (1 л), рассолом (1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали 25 (транс)-эт 2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбоксилат (142 г, 58,6%) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт F: (транс)-2-(4-(Бензилокси)фенил)циклогексанкарбоновая 25 кислота



30 4 н. Раствор NaOH (4 л) при 0°C добавляли к раствору (транс)-эт 2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт E, 250 г, 0,844 моля) в метаноле (1,2 л) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, остаток разбавляли водой (1 л), подкисляли 4 н. раствором 35 HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (2×2 л). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 л), рассолом (1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбоновую 40 кислоту (190 г, 84%) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

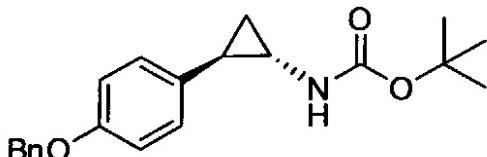
Промежуточный продукт G: (транс)-2-(4-(Бензилокси)фенил)циклогексанкарбонилазид



45 Этилхлорформиат (143 мл, 1,48 моля) при -20°C добавляли к раствору (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт F, 190

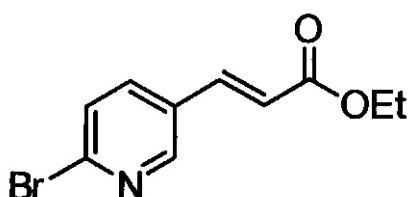
г, 0,70 моля), триэтиламина (229 мл, 1,63 моля) в ацетоне (2,8 л) и перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли раствор  $\text{NaN}_3$  (138 г, 2,1 моля) в воде (200 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель выпаривали, остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  (2 л), промывали водой (2 л), рассолом (1 л), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбонилазид (178 г, 85,9%).

Промежуточный продукт Н: Трет-бутил-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексипил)карбамат



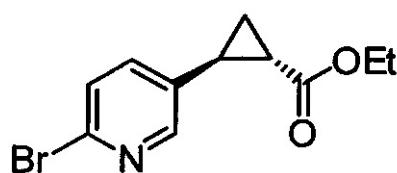
Раствор (транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексанкарбонилазида (промежуточный продукт G, 178 г, 0,64 моля) в трет-бутаноле (2,6 л) нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси  $\text{EtOAc}$  : петролейный эфир (4:96) и получали трет-бутил-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексипил)карбамат (78 г, 37,8%) в виде почти белого твердого вещества.

Промежуточный продукт I: (E)-Этил-3-(6-бромпиридин-3-ил)акрилат



Триэтилfosфоноацетат (26,6 г, 118,8 ммоля) при -5°C медленно по каплям добавляли к смеси трет-бутоксида калия (14,5 г, 129,6 ммоля) с сухим ТГФ (200 мл), перемешивали в течение 20 мин и затем при -5°C медленно по каплям добавляли раствор 6-бромпиридин-3-карбоксальдегида (20 г, 108 ммолей) в сухом ТГФ (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции смесь выливали в воду со льдом (350 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (250 мл), водой (250 мл) и рассолом (250 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали и получали (E)-этан-3-(6-бромпиридин-3-ил)акрилат (20 г, 72,9%) в виде коричневой жидкости. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

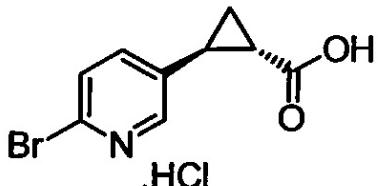
Промежуточный продукт J: (транс)-Этил-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Триметилсульфоксониййодид (20,8 г, 94,7 ммоля) при КТ небольшими порциями добавляли к суспензии гидрида натрия (4 г, 170,6 ммоля) в сухом ДМСО (400 мл), перемешивали в течение 1 ч до образования прозрачного раствора. Добавляли раствор (E)-этан-3-(6-бромпиридин-3-ил)акрилата (промежуточный продукт I, 20 г, 78,7 ммоля)

в сухом ДМСО (20 мл) и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (700 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×350 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (250 мл), рассолом (250 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-этил-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилат (10 г, 47%) в виде коричневой жидкости.

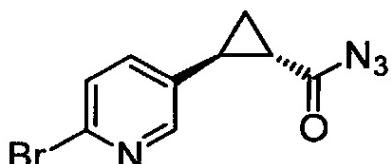
Промежуточный продукт K: Гидрохлорид (транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты



4 н. Раствор NaOH (60 мл) добавляли к раствору (транс)-этил-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт J, 10 г, 37,1 ммоля) в метаноле (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток разбавляли водой со льдом (250 мл) и подкисляли 4 н. раствором HCl, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×350 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (250 мл), рассолом (250 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали гидрохлорид (транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (5 г, 55,8%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

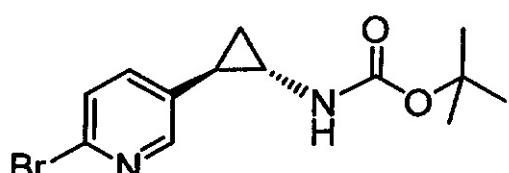
Промежуточный продукт L: (транс)-2-(6-Бромпиридин-3-ил)

циклогексанкарбонилазид



Этилхлорформиат (5,8 мл, 62 ммоля) при -5°C добавляли к раствору гидрохлорида (транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт K, 5 г, 20,7 ммоля) и Et<sub>3</sub>N (14,2 мл, 103,7 ммоля) в ацетоне (100 мл), затем реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч, затем добавляли раствор NaN<sub>3</sub> (2,7 г, 41,4 ммоля) в воде (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате (200 мл), промывали водой (80 мл), рассолом (80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексанкарбонилазид (2,5 г, 45,5%) в виде коричневой вязкой жидкости.

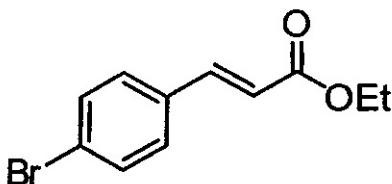
Промежуточный продукт M: трет-Бутил-(транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексилкарбамат



Раствор (транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбонилазида (промежуточный продукт L, 2,5 г, 9,36 ммоля) в трет-бутиловом спирте (80 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали в вакууме и остаток переносили в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной фланш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>) при элюировании смесью EtOAc : гексан (2:8) и получали трет-бутил-(транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклопропилкарбамат (1,1 г, 37,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

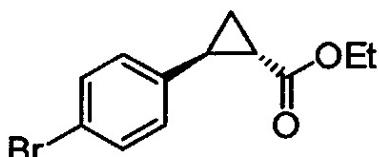
<sup>10</sup> <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ (част./млн): 1,16 (q, 1H), 1,23 (квинтет, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 4,88 (br, 1H), 7,36 (s, 2H), 8,20 (s, 1H).

Промежуточный продукт N: (E)-Этил-3-(4-бромфенил)акрилат



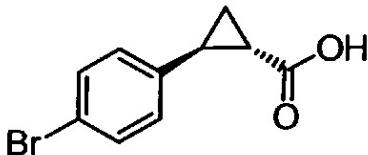
Раствор триэтилfosфонацетата (13,1 г, 0,0589 моля) при -5°C медленно добавляли (по каплям) к раствору трет-бутоксида калия (6,59 г, 0,0589 моля) в сухом ТГФ (150 мл), перемешивали при такой же температуре в течение 30-45 мин, затем при -5°C в течение 15 мин медленно по каплям добавляли раствор 4-бромбензальдегида (10 г, 0,054 моля), в сухом ТГФ (50 мл), реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. После завершения реакции по данным ТСХ (тонкослойная хроматография) реакционную смесь выливали в воду со льдом (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), водой (200 мл), рассолом (200 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный (E)-этил-3-(4-бромфенил)акрилат (10 г, 72%) в виде бледно-зеленой жидкости. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт O: (транс)-Этил-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбоксилат



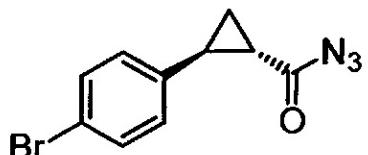
Триметилсульфоксониййодид (5,19 г, 0,0236 моля) при КТ небольшими порциями в течение 20 мин медленно добавляли к суспензии гидрида натрия (0,44 г, 0,0236 моля) в сухом ДМСО (80 мл), перемешивали в течение 1 ч до образования прозрачного раствора. Затем медленно по каплям добавляли раствор (E)-этил-3-(4-бромфенил)акрилата (промежуточный продукт N, 5 г, 0,01968) в сухом ДМСО (20 мл), перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции по данным ТСХ реакционную смесь выливали в воду со льдом (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой со льдом (2×150 мл), рассолом (150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-этил-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбоксилат (4 г, 75,9%) в виде зеленой жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт Р: (транс)-2-(4-Бромфенил)циклогексанкарбоновая кислота



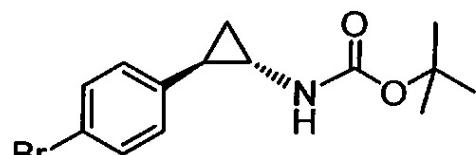
4 н. Раствор NaOH (20 мл) добавляли к раствору (транс)-этил-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт О, 4 г, 0,0149 моля) в метаноле (40 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ растворитель выпаривали и остаток разбавляли водой (50 мл), подкисляли 4 н. раствором HCl, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили и получали (транс)-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбоновую кислоту (2,59 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт Q: (транс)-2-(4-Бромфенил)циклогексанкарбонилазид



Этилхлорформиат (1,9 мл) при -20°C добавляли к раствору (транс)-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт Р, 4 г, 0,0165 моля) и Et<sub>3</sub>N (2,51 мл, 0,0199 моля) в ацетоне (60 мл), перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор NaN<sub>3</sub> (1,3 г, 0,0199 моля) в воде (5 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции по данным ТСХ растворитель выпаривали и неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбонилазид (4 г). Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

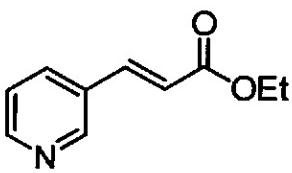
Промежуточный продукт R: трет-Бутил-(транс)-2-(4-бромфенил)циклогексилкарбамат



Раствор (транс)-2-(4-бромфенил)циклогексанкарбонилазида (промежуточный продукт Q, 4 г) в трет-бутиловом спирте (40 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ растворитель выпаривали, остаток выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) при элюировании смесью EtOAc : петролейный эфир (2:98) и получали трет-бутил-(транс)-2-(4-бромфенил)циклогексилкарбамат (2,5 г, 48%, суммарный за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) δ: 1,07-1,19 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); 2,05-1,94 (m, 1H); 2,72-2,62 (m, 1H); 4,85 (br, 1H); 7,09-6,96 (m, 2H); 7,44-7,33 (m, 2H).

Промежуточный продукт S: (E)-Этил-3-(пиридин-3-ил)акрилат

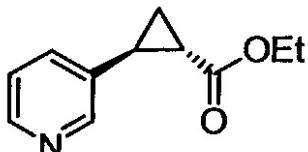


Раствор триэтилфосфоацетата (66,75 мл, 336,44 ммоля) при -5°C в течение 10 мин по каплям добавляли к раствору трет-бутоксида калия (37,7 г, 280,37 ммоля) в сухом ТГФ (300 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем при 0°C в течение 15

10 мин по каплям добавляли раствор никотинового альдегида (30 г, 280,37 ммоля) в сухом ТГФ (50 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции 15

реакционную смесь выливали в воду со льдом (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный жидкий (E)-этил-3-(пиридин-3-ил)акрилат (42 г, 84,67%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт T: (транс)-Этил-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилат

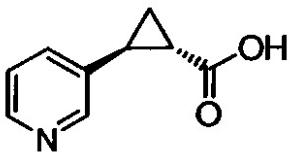


Триметилсульфоксониййодид (14,90 г, 67,76 ммоля) при КТ в течение 20 мин порциями добавляли к суспензии NaN (2,71 г, 67,76 ммоля) в сухом ДМСО (100 мл) и перемешивали 25

в течение 1 ч до образования прозрачного раствора. По каплям добавляли раствор (E)-этил-3-(пиридин-3-ил)акрилата (промежуточный продукт S, 10 г, 56,47 ммоля) в сухом ДМСО (50 мл) и перемешивали при КТ в течение 20 мин. После завершения реакции 30

реакционную смесь выливали в воду со льдом (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой со льдом (150 мл), рассолом (150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-этил-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилат (4 г, 37,07%) в виде бледно-коричневой жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

35 Промежуточный продукт U: (транс)-2-(Пиридин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота

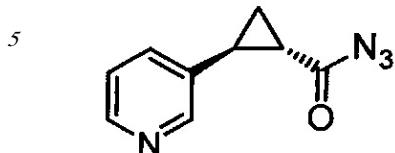


Раствор NaOH (7,116 г в 45 мл H<sub>2</sub>O, 177,92 ммоля) при 0°C добавляли к раствору (транс)-этил-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт T, 17 г, 88,96 ммоля) в метаноле (170 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После 45

завершения реакции растворитель выпаривали, остаток разбавляли водой (50 мл), нейтрализовывали уксусной кислотой и экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(пиридин-3-ил)

циклогексанкарбоновую кислоту (9 г, 62,06%) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

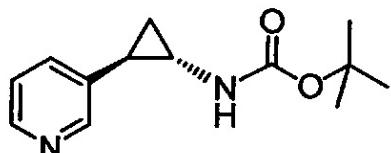
Промежуточный продукт V: (транс)-2-(Пиридин-3-ил)циклогексанкарбонилазид



Этилхлорформиат (6,89 мл, 71,15 ммоля) при -20°C добавляли к раствору (транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт U, 9 г, 55,194 ммоля) и триэтиламина (11,03 мл, 82,79 ммоля) в ацетоне (90 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли раствор NaN<sub>3</sub> (5,38 г, 82,79 ммоля) в воде (25 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (2×50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбонилазид (8,4 г, 81%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт W: трет-Бутил-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексипил) карбамат

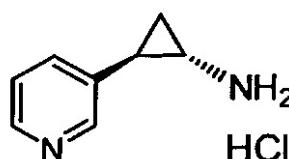
20



25 Раствор (транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанкарбонилазида (промежуточный продукт V, 8,4 г, 44,66 ммоля) в трет-бутиловом спирте (85 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (25:75) и получали трет-бутил-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексипилкарбамат (3,9 г, 37,32%) в виде бесцветной жидкости.

30 Промежуточный продукт X: (транс)-2-(Пиридин-3-ил)циклогексанамингидрохлорид

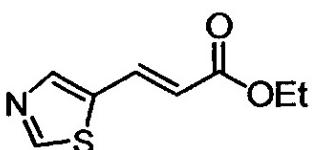
35



HCl в диоксане (10 мл) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексипилкарбамата (промежуточный продукт W, 2 г, 8,541 ммоля) в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), затем с гексаном (20 мл) и получали (транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамингидрохлорид (1,2 г, 82,7%).

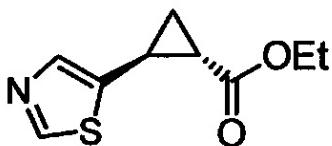
Промежуточный продукт Y: (E)-Этил-3-(тиазол-5-ил)акрилат

45



Раствор триэтилфосфоноацетата (11,88 г, 53,03 ммоля) при -5°C по каплям добавляли к раствору трет-бutoксида калия (5,94 г, 53,03 ммоля) в сухом ТГФ (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем при -5°C в течение 15 мин по каплям добавляли раствор тиазол-5-карбальдегида (5 г, 44,19 ммоля) в сухом ТГФ (25 мл) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали неочищенный (E)-этил-3-(тиазол-5-ил)акрилат (10 г, 82,3%) в виде белого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

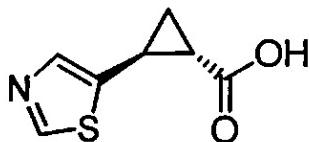
Промежуточный продукт Z: (транс)-Этил-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоксилат



Триметилсульфоксониййодид (14,40 г, 65,49 ммоля) при КТ в течение 20 мин порциями добавляли к суспензии NaH (2,61 г, 108,75 ммоля) в сухом ДМСО (200 мл) и перемешивали в течение 1 ч до образования прозрачного раствора.

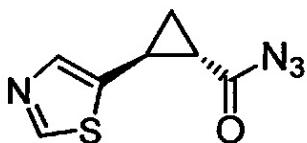
Затем по каплям добавляли раствор (E)-этап-3-(тиазол-5-ил)акрилата (промежуточный продукт Y, 10 г, 54,57 ммоля) в сухом ДМСО (50 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали транс-этап-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоксилат (8 г, 61,9%) в виде красновато-коричневой жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт AA: (транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоновая кислота



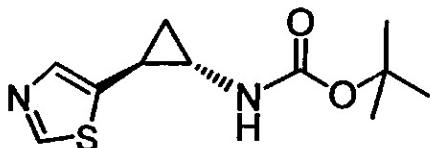
4 н. Раствор NaOH (40 мл) добавляли к раствору транс-этап-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт Z, 8 г, 40,55 ммоля) в метаноле (80 мл) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, остаток разбавляли водой (50 мл), подкисляли уксусной кислотой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоновую кислоту (4 г, 58,30%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт AB: (транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбонилазид



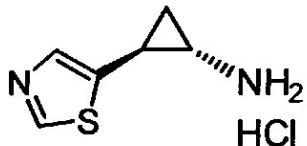
5 Этилхлорформиат (3,34 г, 30,76 ммоля) при -20°C добавляли к раствору транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт АА, 4 г, 26,3 ммоля) и триэтиламина (3,62 г, 35,50 ммоля) в ацетоне (40 мл), перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор NaN<sub>3</sub> (2,84 г, 47,33 ммоля) в  
10 воде (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель выпаривали, неочищенный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбонилазид (3 г, 58,7%) в виде коричневой жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей  
15 стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт АС: трет-Бутил-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексипил)карбамат



20 Раствор транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексанкарбонилазида (промежуточный продукт АВ, 3 г, 15,44 ммоля) в трет-бутиловом спирте (60 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток переносили в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (20:80) и получали трет-бутил-  
25 транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексипилкарбамат (1,1 г, 29,64%) в виде бледно-желтой жидкости.  
30

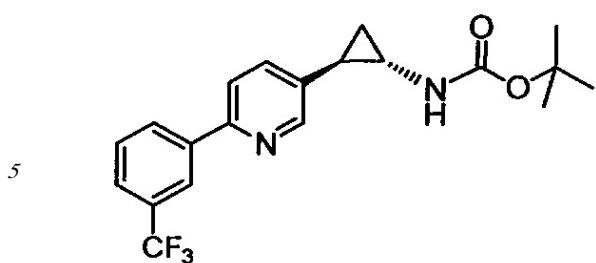
Промежуточный продукт АД: (транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамингидрохлорид



35 HCl в диоксане (10 мл) при 15°C добавляли к раствору трет-бутил-транс-2-(тиазол-5-ил)циклогексипилкарбамата (промежуточный продукт АС, 1,1 г, 45,83 ммоля) в диоксане (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, остаток растирали с EtOAc и получали транс-2-(тиазол-5-ил)  
циклогексанамингидрохлорид (600 мг, 74,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточный продукт АЕ: трет-Бутил-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексипил)карбамат

45

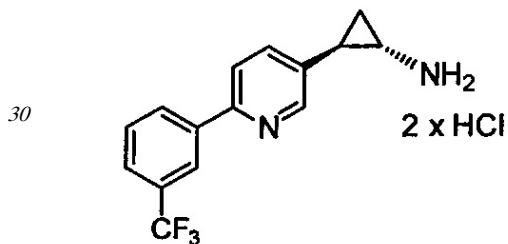


Раствор трет-бутил-(транс)-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт М, 100 мг, 0,32 ммоля), карбонат калия (132 мг, 0,96 ммоля) и 3-трифторметилбензольбороновой кислоты (72 мг, 0,38 ммоля) в смеси CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (4:1) (10 мл) дегазировали в течение 30 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий (37 мг, 0,032 ммоля) и дегазировали в течение 10 мин и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакции 10

реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (100 мл), экстрагировали 15 этилацетатом (5×40 мл). Объединенный экстракт промывали водой (70 мл), рассолом (70 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>), с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (1:9) и получали трет-бутил-(транс)-2-(3-20 трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексилкарбамат (70 мг, 58,3%) в виде белого твердого вещества.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ (част./млн): 1,26 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 4,86 (br, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). МС (масс-спектрометрия) (M+H): 379,1.

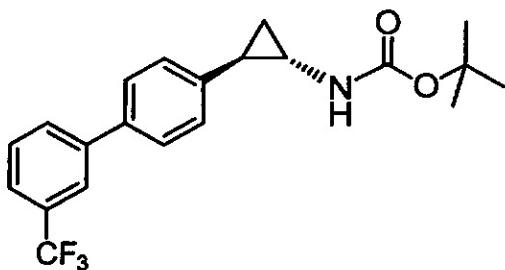
25 Промежуточный продукт AF: (транс)-2-(6-(3-(Трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексанаминидигидрохлорид



35 HCl в диэтиловом эфире (5 мл) при 0°C в течение 10 мин медленно по каплям добавляли к раствору трет-бутил-(транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт АЕ, 70 мг, 0,185 ммоля) в диэтиловом эфире (10 мл) и затем перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции 40 реакционную смесь фильтровали в инертной атмосфере и промывали гексаном (10 мл), с помощью EtOAc (5 мл) и сушили при пониженном давлении и получали (транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексанаминидигидрохлорид (50 мг, 86,2%) в виде бледно-желтого порошкообразного вещества.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ (част./млн): 1,52 (q, 1H), 1,63 (квинтет, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,61 (s, 1H). МС (M+H): 279,1.

Промежуточный продукт AG: трет-Бутил-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)карбамат

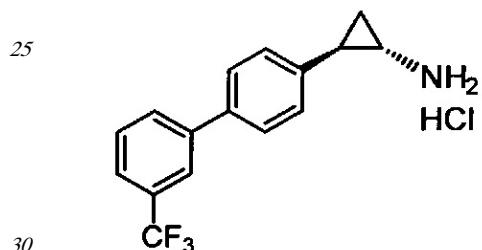


Раствор трет-бутил-(транс)-2-(4-бромфенил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт R, 1 г, 3,2 ммоля), карбоната калия (1,31 г, 9,6 ммоля) и 3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (0,73 г, 3,8 ммоля) в смеси ацетонитрил : вода (4:1) дегазировали в течение 30 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (36 мг, 0,032 ммоля), повторно дегазировали в течение 10 мин и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения реакции 10

реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (50 мл) и экстрагировали 15 этилацетатом (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (70 мл), рассолом (70 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем фильтровали и выпаривали.

Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ), с 20 использованием смеси  $\text{EtOAc}$  : петролейный эфир (2:8) и получали трет-бутил-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)карбамат (0,8 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

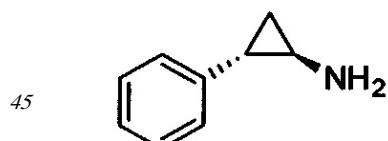
Промежуточный продукт АН: (транс)-2-(3'-(Трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанаминидрохлорид



$\text{HCl}$  в диэтиловом эфире (3 мл) при 10°C в течение 10 мин медленно по каплям добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)карбамата (промежуточный продукт AG, 200 мг, 0,53 ммоля) в диэтиловом эфире (5 мл) и затем перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции 35 растворитель выпаривали и остаток растирали с гексаном (5 мл), диэтиловым эфиром (5 мл) и сушили при пониженном давлении и получали (транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанаминидрохлорид (140 мг, 77,8%) в виде белого твердого вещества.

40  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): 1,27 (q, 1H), 1,46 (квинтет, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,96 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (br, 2H). МС ( $\text{M}+\text{H}$ ): 278,3.

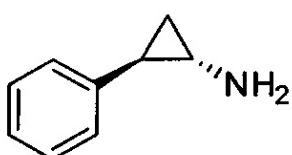
Промежуточный продукт AI: (1R,2S)-2-Фенилциклогексанамин



L-(+)-Винную кислоту (15,7 г, 0,105 ммоля) добавляли к раствору (транс)-2-фенилциклогексанамина (14 г, 0,105 моля) в  $\text{EtOH}$  (150 мл) при 0°C и перемешивали

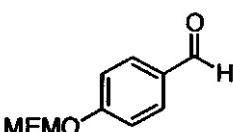
при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции твердые вещества отфильтровывали и сушили и получали тартрат (28 г, 94,2%). Соль переносили в смесь изопропанол : вода (3:1) (260 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Прозрачному раствору давали охладиться до КТ. Отделившееся твердое вещество собирали фильтрованием, переносили в воду (100 мл), подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (150 мл), рассолом (150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (1R,2S)-2-фенилциклогептапропанамин (4,7 г, 67,1%).

10 Промежуточный продукт AJ: (1S, 2R)-2-Фенилциклогептапропанамин



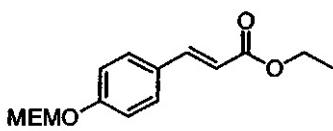
15 D-(-)-Винную кислоту (6,7 г, 45,1 ммоля) добавляли к раствору (1S,2R)-2-фенилциклогептапропанамина (неочищенный продукт реакции получения промежуточного продукта AI) (6 г, 45,1 ммоля) в EtOH (60 мл), при 0°C и перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции твердые вещества отфильтровывали и сушили и получали тартрат (12 г, 94,4%). Соль переносили в смесь изопропанол : вода (3:1) (120 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Прозрачному раствору давали охладиться до КТ. Отделившееся твердое вещество собирали фильтрованием, переносили в воду (75 мл), подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (1S,2R)-2-фенилциклогептапропанамин (3 г, 50%).

20 Промежуточный продукт AK: 4-((2-Метоксиэтокси)метокси)бензальдегид



30 4-Гидроксибензальдегид (50 г, 409 ммолей) в ТГФ (50 мл) при 0°C в течение 30 мин медленно по каплям добавляли к суспензии гидрида натрия (19,6 г, 817 ммолей) в ТГФ (750 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем при 0°C добавляли 1-(хлорметокси)-2-метоксиэтан (ММЭ-хлорид, 61,10 г, 490 ммолей). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и после завершения реакции выливали в воду со льдом (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×750 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой со льдом (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали 4-((2-метоксиэтокси)метокси)бензальдегид (52 г, 50%) в виде бледно-желтой жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

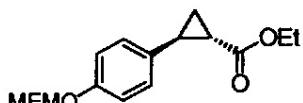
40 Промежуточный продукт AL: (E)-Этил 3-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)акрилат



45 Триэтилфосфоноацетат (66,53 г, 296,8 ммоля) добавляли к раствору трет-бутилсида калия (33,3 г, 296,8 ммоля) в сухом ТГФ (500 мл) при -5°C и перемешивали в течение

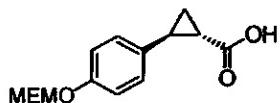
30-45 мин при такой же температуре. Затем в течение 15 мин при -5°C по каплям добавляли раствор 4-((2-метоксиэтокси)метокси)бензальдегида (промежуточный продукт АК, 52 г, 247 ммоля) в сухом ТГФ (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре. После завершения реакции реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×600 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), водой (300 мл), рассолом (300 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный (E)-этил 3-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)акрилат (58 г, 83%) в виде густой вязкой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт АМ: (Транс)-этил-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбоксилат



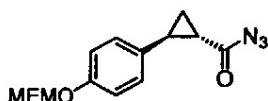
15 Триметилсульфоксониййодид (53,7 г, 244 ммоля) в течение 20 мин порциями добавляли к суспензии гидрида натрия (9,58 г, 399 ммоля) в сухом ДМСО (143 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч до образования прозрачного раствора. По каплям добавляли раствор (E)-этил 3-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)акрилата (промежуточный продукт АЛ, 58 г (2×29 г), 207 ммоля) в сухом ДМСО (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные экстракты промывали водой со льдом (2×250 мл), рассолом (250 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали (транс)-этил-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбоксилат (35 г, 57%) в виде коричневой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

30 Промежуточный продукт АН: (Транс)-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбоновая кислота



35 4 н. Раствор NaOH (175 мл) добавляли к раствору (транс)-этил-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбоксилата (промежуточный продукт АМ, 35 г, 118,9 ммоля) в метаноле (350 мл) и перемешивали при КТ в течение 6 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток переносили в воду (150 мл), подкисляли с помощью 4 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Объединенные экстракты промывали водой со льдом (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали (транс)-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбоновую кислоту (30 г, 95%) в виде коричневой густой вязкой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

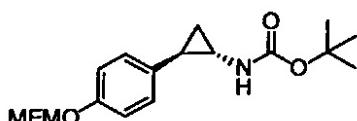
40 Промежуточный продукт АО: (Транс)-2-(4-((2-метоксиэтокси)метокси)фенил)циклогексанкарбонилазид



5 Этилхлорформиат (14,73 г, 135,73 ммоля) добавляли к раствору (транс)-2-((2-  
метоксиэтокси)метокси)фенилциклогексанкарбоновой кислоты (промежуточный  
продукт АН, 30 г, 112,6 ммоля) и ТЭА (23,14 мл, 168,9 ммоля) в ацетоне (300 мл) при  
-20°C и перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор  
NaN<sub>3</sub> (14,64 г, 225,2 ммоля) в воде (15 мл) и перемешивали в течение 30 мин при КТ.

10 После завершения реакции растворитель выпаривали и неочищенный остаток растворяли  
в этилацетате (2×300 мл), промывали водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над  
безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали (транс)-2-((2-  
метоксиэтокси)метокси)фенилциклогексанкарбонилазид (30,5 г, 93%). Неочищенный  
продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

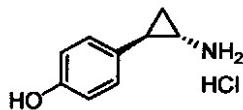
15 Промежуточный продукт АР: Трет-бутил-((транс)-2-((2-метоксиэтокси)метокси)  
фенилциклогексипил)карбамат



20 Раствор (транс)-2-((2-метоксиэтокси)метокси)фенилциклогексанкарбонилазида  
(промежуточный продукт АО, 30,5 г, 104,7 ммоля) в трет-бутиловом спирте (305 мл) нагревали  
при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток  
переносили в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл).

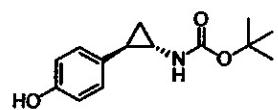
25 Объединенные экстракты промывали водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над  
безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали  
с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир 1:9) и получали  
трет-бутил-((транс)-2-((2-метоксиэтокси)метокси)фенилциклогексипил)карбамат (25  
г, 71%) в виде белого твердого вещества.

30 Промежуточный продукт АQ: 4-((Транс)-2-аминоциклогексипил)фенолгидрохлорид



35 HCl в 1,4-диоксане (125 мл) добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-((2-  
метоксиэтокси)метокси)фенилциклогексипил)карбамата (промежуточный продукт АР,  
25 мг, 74,18 ммоля) в 1,4-диоксане (250 мл) при 10°C и перемешивали при КТ в течение  
16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и твердый остаток растирали  
с Et<sub>2</sub>O, отфильтровывали и сушили и получали 4-((транс)-2-аминоциклогексипил)  
40 фенолгидрохлорид (13 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества.

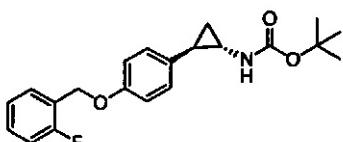
Промежуточный продукт АR: Трет-бутил-((транс)-2-(4-гидроксифенил)циклогексипил)  
карбамат



45 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,36 г, 147,56 ммоля) и (Вос)<sub>2</sub>O (16,8 мл, 70,27 ммоля) добавляли к раствору  
4-((транс)-2-аминоциклогексипил)фенолгидрохлорида (промежуточный продукт ВI, 13

г, 70,27 ммоля) в 1,4-диоксане (78 мл) и воде (195 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные экстракты промывали водой (75 мл), рассолом (75 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/петролейный эфир 3:7) и получали трет-бутил-((транс)-2-(4-гидроксифенил)циклогексилкарбамат (14 г, 80%) в виде густой вязкой коричневой жидкости.

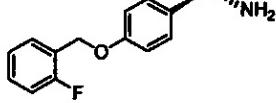
10 Промежуточный продукт AS: Трет-бутил-((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамат



15 2-Фторбензилбромид (5,83 мл, 48,13 ммоля) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(4-гидроксифенил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт AR, 10,0 г, 40,11 ммоля) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,07 г, 80,22 ммоля) в сухом ДМФ (100 мл) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь 20 выливали в смесь воды со льдом (350 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2×100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (1:3) и получали трет-бутил-((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамат (7,3 г, 51,01%) в виде почти белого твердого вещества.

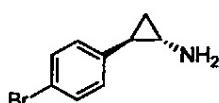
25 Промежуточный продукт AT: (Транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамат

30 Промежуточный продукт AT: (Транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамат



35 HCl в 1,4-диоксане (50 мл) при 0°C по каплям добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт AS, 7,3 г, 20,16 ммоля) в 1,4-диоксане (100 мл) и перемешивали при КТ в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток переносили в воду, подщелачивали с помощью NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали (транс)-2-(4-(2-фторбензил)окси)фенил)циклогексилкарбамат (4,3 г, 81,90%) в виде почти белого твердого вещества.

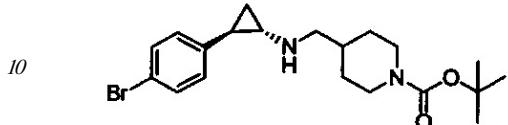
40 Промежуточный продукт AU: (Транс)-2-(4-бромфенил)циклогексилкарбамат



45 К раствору трет-бутил-транс-2-(4-бромфенил)циклогексилкарбамата (промежуточный продукт R, 10 г, 32,05 ммоля) в 1,4-диоксане (100 мл) при 10°C добавляли HCl в диоксане (50 мл) и перемешивали при КТ в течение 20 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток переносили в воду со льдом,

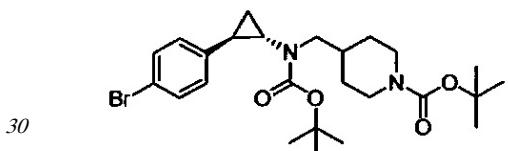
подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и получали (транс)-2-(4-бромфенил)циклогексанамин (6,2 г, 91%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт AV: (Трет-бутил-4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат



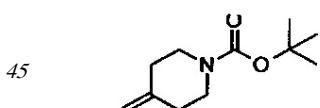
Трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (602 мг, 2,83 ммоля) и AcOH (169,8 мг, 2,83 ммоля) добавляли к раствору транс-2-(4-бромфенил)циклогексанамина (промежуточный продукт AU, 600 мг, 2,83 ммоля) в ДХЭ (12 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,07 г, 5,09 ммоля) и перемешивали при КТ в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали с помощью ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (2:8) и получали трет-бутил-4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (630 мг, 54,45%) в виде смолистой жидкости.

25 Промежуточный продукт AW: (Трет-бутил-4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат



NaOH (246 мг, 6,17 ммоля) и Вос<sub>2</sub>O (839 мг, 3,85 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточный продукт AV, 630 мг, 1,54 ммоля) в 1,4-диоксане (13 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (1:9) и получали (трет-бутил-4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)(трет-бутилкарбонил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 76,53%) в виде смолистой жидкости.

40 Промежуточный продукт AX: Трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилат

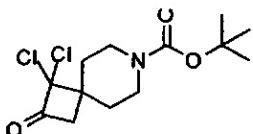


t-BuOK (4,2 г, 37,63 ммоля) Порциями добавляли к раствору метилтрифенилfosфонийбромида (12,5 г, 35,13 ммоля) в сухом Et<sub>2</sub>O (40 мл) при 0°C и

перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 25,09 ммоля) в сухом Et<sub>2</sub>O (25 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл).

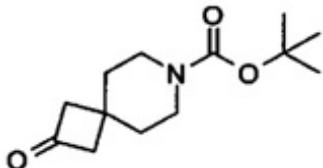
<sup>5</sup> Объединенные экстракты промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (5:95) и получали трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилат <sup>10</sup> (3,8 г, 76,76%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт AY: Трет-бутил-1,1-дихлор-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



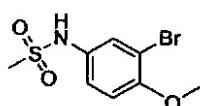
Пару Zn-Cu (катализатор) (15,6 г, 121,74 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (промежуточный продукт AX, 2 г, 10,14 ммоля) в диэтиловом эфире (20 мл), затем при КТ добавляли трихлорацетилхлорид (10,14 г, 55,77 ммоля) в диметоксиэтане (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. После завершения <sup>20</sup> реакции смесь выливали в раствор NaHCO<sub>3</sub>, фильтровали через целик и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали и получали трет-бутил-1,1-дихлор-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат <sup>25</sup> (3 г неочищенного, 96%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт AZ: Трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Порошкообразный цинк (4,5 г, 1,5 мас. экв.) при КТ порциями добавляли к раствору трет-бутил-1,1-дихлор-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (промежуточный <sup>35</sup> продукт AY, 3 г, 9,77 ммоля) в насыщенном растворе NH<sub>4</sub>Cl (1,81 г, 34,20 ммоля в метаноле 30 мл) и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целика и растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (10:90) в качестве элюента и получали трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро <sup>40</sup> [3.5]нонан-7-карбоксилат (750 мг, 32,18%) в виде белого твердого вещества.

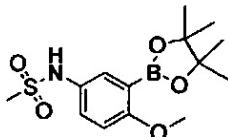
Промежуточный продукт BA: N-(3-Бром-4-метоксицифенил)метансульфонамид



Метансульфонилхлорид (55,82 мл, 0,494 ммоля) при 0°C добавляли к раствору 3-бром-4-метоксицифенина (100 мг, 0,494 ммоля) в пиридине (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции смесь выливали в смесь воды

со льдом (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2\times 15$  мл). Объединенные экстракты промывали водой ( $3\times 10$  мл), рассолом (15 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси EtOAc : гексан (3:7) и получали N-(3-<sup>5</sup> бром-4-метоксифенил)метансульфонамид (137 мг, 99,2%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт ВВ: N-(4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамид



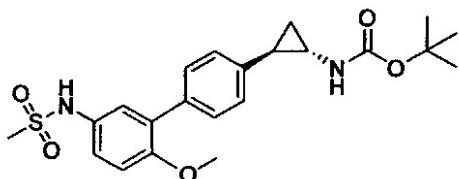
Раствор N-(3-бром-4-метоксифенил)метансульфонамида (промежуточный продукт

<sup>15</sup> ВА, 136 мг, 0,485 ммоля), бис(пинаколято)дибора (147 мг, 0,58 ммоля) и KOAc (87,3 мг, 0,888 ммоля) в диоксане (5,5 мл) дегазировали в течение 30 мин, затем добавляли  $\text{PdCl}_2$  ( $dppf$ )<sub>2</sub> (17,7 мг, 0,020 ммоля) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч.

После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc ( $2\times 15$  мл). Объединенные экстракты промывали водой (10 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали.

<sup>20</sup> Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : петролейный эфир 1:9) и получали N-(4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамид (100 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт ВС: Трет-бутил-((транс)-2-(2'-метокси-5'-  
(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамат



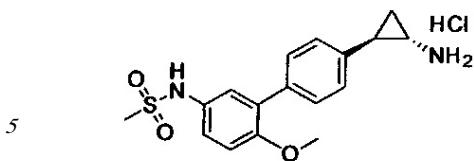
<sup>25</sup>  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (246 мг, 1,923 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-(транс)-2-(4-бромфенил)

циклогексипилкарбамата (промежуточный продукт R, 200 мг, 0,641 ммоля) и N-(4-метокси-<sup>35</sup> 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамида (251 мг, 0,769 ммоля) в смеси АЦН : вода (8:2) (10 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и затем к реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) (37 мг, 0,032 ммоля) и кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2\times 20$  мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), рассолом (15 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении.

<sup>40</sup> Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси EtOAc : гексан (20:80) и получали трет-бутил-((транс)-2-(2'-метокси-5'-(метилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамат (80 мг, 28,9%) в виде почти белого твердого вещества.

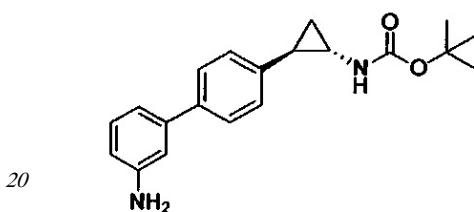
Промежуточный продукт BD: N-(4'-(Транс)-2-аминоциклогексипил)-6-метокси-[1,1'-

## бифенил]-3-ил)метансульфонамидгидрохлорид



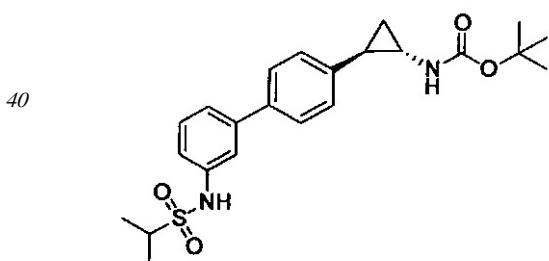
HCl в 1,4-диоксане (0,8 мл) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(2'-метокси-5'-(метилсульфонамида)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамата (промежуточный продукт ВС, 80 мг, 0,185 ммоля) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и перемешивали 10 при КТ в течение 6 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (5 мл), затем с н-гексаном (5 мл) и получали N-(4'-(транс)-2-аминоциклогексипил)-6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамидгидрохлорид (55 мг, 80,8%), желтое твердое вещество.

Промежуточный продукт ВЕ: Трет-бутил-((транс)-2-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамат



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (331 мг, 2,403 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-(транс)-2-(4-бромфенил)циклогексипилкарбамата (промежуточный продукт R, 250 мг, 0,801 ммоля) и 3-аминофенилбороновой кислоты (130,7 мг, 0,961 ммоля) в смеси АЦН : вода (8:2 мл), 25 реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и затем к реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) (9,2 мг, 0,008 ммоля) и кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты промывали водой (15 мл), рассолом (15 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> фильтровали, и выпаривали. 30 Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : гексан (3:7) и получали трет-бутил-((транс)-2-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамат (100 мг, 38,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

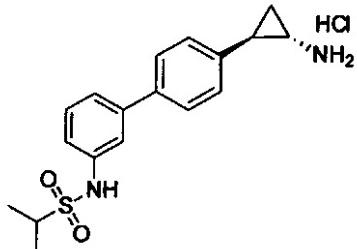
Промежуточный продукт ВЕ: Трет-бутил-((транс)-2-(3'-(1-метилэтилсульфонамида)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамат



45 Пропан-2-сульфонилхлорид (43,9 мг, 0,308 ммоля) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексипил)карбамата (промежуточный продукт ВЕ, 100 мг, 0,308 ммоля) в пиридине (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции смесь выливали в смесь

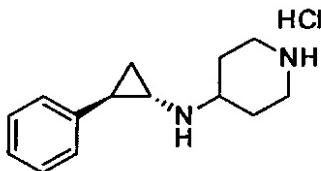
воды со льдом и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси EtOAc : петролейный эфир (3:7) и получали трет-бутил-((транс)-2-(3'-(1-метилэтилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)карбамат (100 мг, 75,75%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Промежуточный продукт BG: N-(4'-(Транс)-2-аминоциклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамидгидрохлорид



HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-(3'-(1-метилэтилсульфонамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)карбамата (промежуточный продукт BF, 100 мг, 0,232 ммоля) в 1,4-диоксане (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. Твердый остаток растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили и получали N-(4'-(транс)-2-аминоциклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамидгидрохлорид (60 мг, 70,58%), в виде бледно-желтого порошкообразного вещества.

Пример 1: N-(Транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амингидрохлорид



#### Стадия 1:

Трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (890 мг, 4,511 ммоля) и триацетоксиборогидрид натрия (2,2 г, 11,25 ммоля) при 0°C добавляли к раствору транс-2-фенилциклогексанамина (500 мг, 3,75 ммоля) в ДХЭ (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, неочищенный остаток переносили в воду (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали с помощью NaHCO<sub>3</sub>, водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси (SiO<sub>2</sub>) MeOH : CHCl<sub>3</sub> (2:98) и получали трет-бутил-4-(((транс)-2-фенилциклогексил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 25,4%).

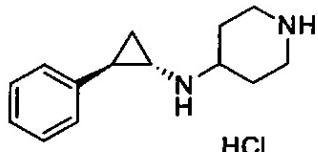
#### Стадия 2:

HCl в диоксане при 10°C по каплям добавляли к раствору трет-бутил-4-(((транс)-2-фенилциклогексил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,0473 моля) в 1,4-диоксане и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили и получали N-(транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амингидрохлорид (80 мг, 84,3%) в виде почти белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО D6) δ: 9,95 (brs, 2H), 9,09 (brs, 1H), 8,88 (brs, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 3H), 2,95-2,91 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,23 (d, J=12 Гц, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H); масса (M+H): 217,3.

<sup>5</sup> В примере 1 описан рацемат, который являлся комбинацией двух разных конформаций относительно циклопропильного кольца ((1R,2S и 1S,2R). Синтез каждого из этих изомеров проводили следующим образом:

Пример 2: N-((1 S,2R)-2-Фенилциклопропил)пиперидин-4-амингидрохлорид



Стадия 1:

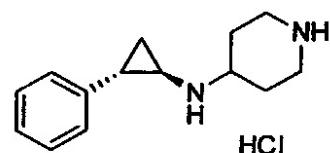
Трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,49 г, 7,51 ммоля), уксусную кислоту

<sup>15</sup> (450 мг 7,51 ммоля) и триацетоксиборогидрид натрия (856 мг, 22,53 ммоля) при 0°C добавляли к раствору (1S,2R)-2-фенилциклопропанамина (промежуточный продукт AJ, 1 г, 7,51 ммоля) в ДХЭ (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали, неочищенный остаток переносили в воду (50 мл), обрабатывали с помощью NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием SiO<sub>2</sub> при элюировании смесью EtOAc : петролейный эфир (3:7) и получали трет-бутил-4-((1S, 2R)-2-phenylcyclopropylamino)пиперидин-1-карбоксилат (1,2 г, 52%).

Стадия 2:

HCl в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил-4-((1S,2R)-2-фенилциклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,78 ммоля) в диоксане (12 мл) при 15°C и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. Твердый остаток растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили и получали N-((1S,2R)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амингидрохлорид (750 мг, 91,4%) в виде почти белого твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d6) δ: 9,86 (brs, 2H), 9,09 (brs, 1H), 8,80 (brs, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 3H), 2,96-2,91 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,22 (d, J=12 Гц, 2H), 1,87 (brs, 2H), 1,55 (brs, 1H), 1,31-1,29 (m, 1H); масса (M+H): 217,21; [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>, 6: +72,11 (C=0,5% в ДМСО).

Пример 3: N-((1R,2S)-2-Фенилциклопропил)пиперидин-4-амингидрохлорид



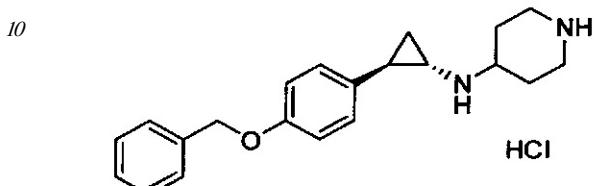
Это соединение синтезировали по такой же методике, как описанная в примере 2, но с использованием промежуточного продукта AI на стадии 1, и получали 735 мг (89%) в виде почти белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d6) δ: 9,91 (brs, 2H), 9,03 (brs, 1H), 8,84 (brs, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,40-3,36 (m, 3H), 2,94-2,88 (m, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,23 (d, J=12 Гц, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 1H); масса (M+H): 217,21;

$[\alpha]_D^{27}$ , 4: -63,82 (C=0,5% в ДМСО).

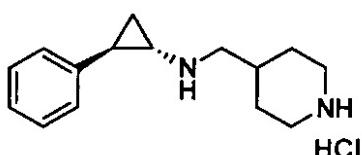
Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, описанной в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных продуктов. Стадию 2 проводили только в случае промежуточного продукта, использующегося при восстановительном алкилировании (стадия 1), содержащего защитную группу Вос (трет-бутилоксикарбонил).

Пример 4: N-(Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексилпропил)пиперидин-4-амингидрохлорид



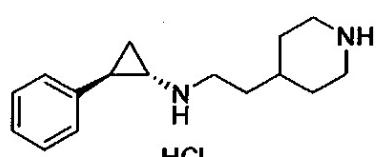
15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО D6)  $\delta$ : 9,80 (бр, 2H), 8,97 (бр, 1H), 8,81 (бр, 1H), 7,44-7,37 (м, 3H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,11 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 2,93-2,88 (м, 3H), 2,50 бр, 1H), 2,23-2,20 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 1,86-1,84 (м, 2H), 1,49 (бр, 1H), 1,25-1,20 (м, 1H); масса ( $M+H$ ): 323,4.

20 Пример 5: (Транс)-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексилпропанамингидрохлорид



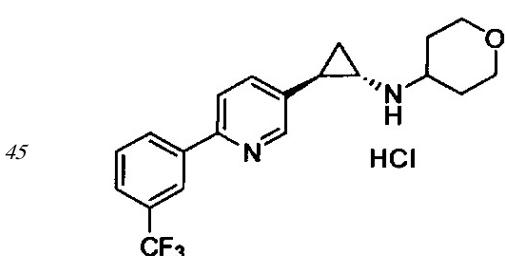
25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО D6)  $\delta$ : 9,56 (бр, 2H), 8,91 (бр, 1H), 8,73 (бр, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 3H), 3,27 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,00-2,83 (м, 5H), 2,59 (бр, 1H), 2,05 (бр, 1H), 1,96 (д,  $J=11$  Гц, 2H), 1,63-1,59 (м, 1H), 1,46-1,37 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H); масса ( $M+H$ ): 231,27.

30 Пример 6: (Транс)-2-фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексилпропанамингидрохлорид



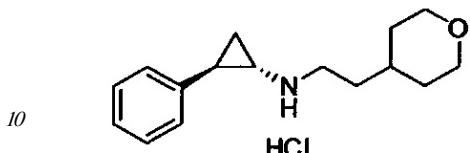
35  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CD3OD)  $\delta$ : 7,39-7,31 (м, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 3,38 (д,  $J=4$  Гц, 2H), 3,38 (т,  $J=6$  Гц, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 3H), 2,57-2,46 (м, 1H), 1,98 (д,  $J=6$  Гц, 2 H), 1,57-1,51 (м, 1H), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,41-1,31 (м, 3H); масса: ( $M+H$ ): 244,9.

40 Пример 7: N-((Транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексилпропил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амингидрохлорид



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО D6) δ: 8,66 (brs, 1H), 8,66 (brs, 1H), 8,41 (brs, 1H), 8-38 (d, J=8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8 Гц, 2H), 7,72-7,82 (m, 3H), 3,93 (d, J=11 Гц, 1H), 3,469-3,46 (m, 1H), 3,32 (t, J=4 Гц, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 3H); 1,49-1,46 (m, 1H); масса (M+H): 363,1.

<sup>5</sup> Пример 8: (Транс)-2-фенил-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)циклогексанамингидрохлорид



Стадия 1:

<sup>15</sup> NaN (108 мг, 2,69 ммоля) добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-фенилциклогексипил)карбамата (300 мг, 1,28 ммоля) в сухом ДМФ (12 мл) и перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем добавляли 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2Н-пиран (281 мг, 1,41 ммоля) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакции <sup>20</sup> реакционную смесь выпаривали, затем разбавляли с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) и промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с использованием смеси гексан : метилтрет-бутиловый эфир (60:40) и получали трет-бутил-((транс)-2-фенилциклогексипил)(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)карбамат (314 мг, 71,2%) в виде бесцветного масла.

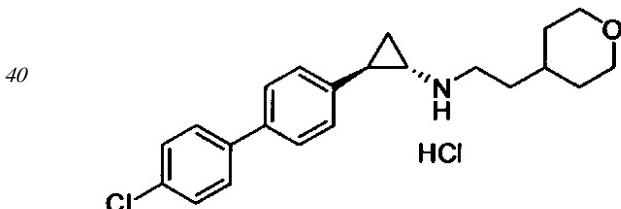
Стадия 2:

<sup>25</sup> HCl в диэтиловом эфире (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-((транс)-2-фенилциклогексипил)(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)карбамата (314 г, 0,91 ммоля) в диэтиловом эфире (6 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. Твердый остаток растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили и получали (транс)-2-фенил-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)<sup>30</sup> циклогексанамингидрохлорид (151 мг, 41,8%) в виде почти белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,32-7,29 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J=8 Гц, 2H), 3,92 (dm, J=4 Гц, 2H), 3,41 (t, J=6 Гц, 2H), 3,21 (t, J=4 Гц, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,52 (brs, 1H), 1,74-1,60 (m, 5H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,39-1,24 (m, 3H); масса: (M+H): 246,3.

<sup>35</sup> Приведенное ниже соединение можно синтезировать по методике, описанной в примере 8, с использованием соответствующих промежуточных продуктов.

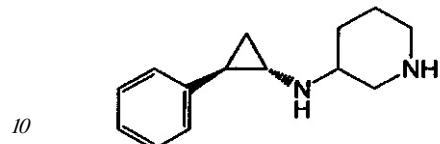
Пример 9: (Транс)-2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)циклогексанамингидрохлорид



<sup>45</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО D6) δ: 9,2-9,3 (brs, 2H), 7,67 (d, J=8 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=8 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8 Гц, 2H), 3,82 (d, J=8 Гц, 2H), 3,25 (m, J=11 Гц, 2H), 3,08 (brs, 2H), 2,99 (brs, 1H), 2,55 (s, 1H), 1,61-1,57. (m, 6H), 1,33-1,30 (m, 1H), 1,12-1,19 (m, 1H); масса: (M+H): 356,3.

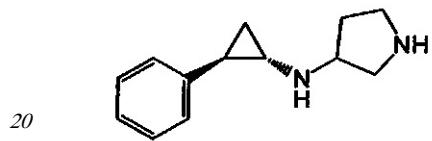
Приведенные ниже соединения можно синтезировать по методике, описанной в примере 1, с использованием соответствующих подходящих промежуточных продуктов или имеющихся в продаже реагентов. Стадию 2 проводили только в том случае, если промежуточный продукт, который использовали в реакции восстановительного алкилирования (стадия 1), содержал защитную группу Вос (трет-бутилоксикарбонил).

5 Пример 10: N-((Транс)-2-фенилциклогептил)пиперидин-3-амин



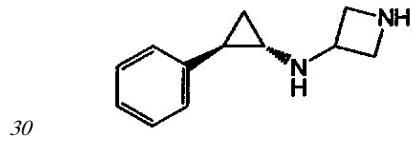
15 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,52 (бр, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,30 (бр, 2H), 3,89-3,81 (бр, 2H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,21 (бр, 1H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,61 (бр, 1H), 2,46 (бр, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 1,93-1,78 (бр, 2H), 1,60 (бр, 2H); масса (M+H): 217,28. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 11: N-((Транс)-2-фенилциклогептил)пирролидин-3-амин



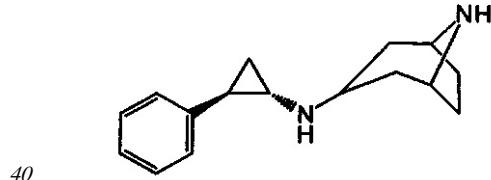
25 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,57-7,46 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 4,39-4,32 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,73-3,51 (м, 3H), 3,10 (с, 1H), 2,68 (бр, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,63 (бр, 1H), 1,57 (бр, 1H); масса (M+H): 203,2. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 12: N-((Транс)-2-фенилциклогептил)азетидин-3-амин



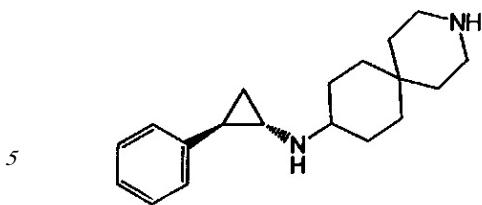
15 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,57-7,46 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,55 (бр, 4H), 3,01 (бр, 1H), 2,60 (бр, 1H), 1,63 (бр, 1H), 1,52-1,43 (м, 1H); масса (M+H): 189,20. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

35 Пример 13: N-((Транс)-2-фенилциклогептил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин



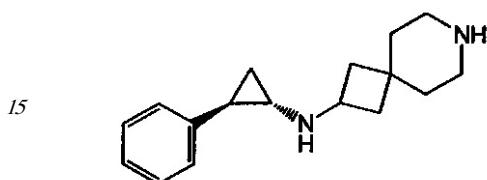
15 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,55-7,44 (бр, 3H), 7,37-7,34 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,94 (с, 1H), 3,23 (с, 1H), 2,76 (бр, 3H), 2,45-2,34 (бр, 4H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,78 (бр, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H); масса (M+H): 243,30. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

45 Пример 14: N-((Транс)-2-фенилциклогептил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин



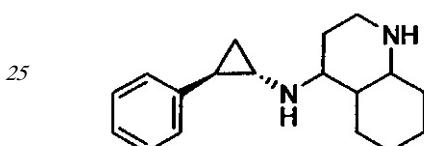
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ: 9,37 (брс, 2H), 8,53 (брс, 2H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 3H), 3,18 (брс, 1H), 3,02 (брс, 5H), 2,92 (брс, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,62-1,42 (м, 7H), 1,38-1,30 (м, 1H), 1,20-1,05 (м, 2H); масса (M+H): 285,32. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 15: N-((Транс)-2-фенилциклоопропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин



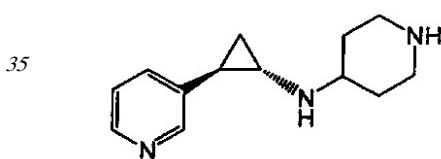
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,45-7,39 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 4H), 2,96-2,94 (м, 1H), 2,57-2,43 (м, 3H), 2,20-2,15 (м, 2H), 1,98-1,85 (м, 4H), 1,42 (брс, 1H), 1,42-1,37 (м, 1H); масса (M+H): 257,32. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 16: N-((Транс)-2-фенилциклоопропил)декагидрохинолин-4-амин



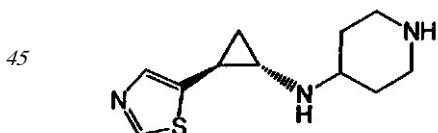
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,24-10,01 (м, 1H), 9,40-9,02 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 3H), 3,81-3,58 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,98-2,74 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,18-1,92 (м, 3H), 1,85-1,64 (м, 4H), 1,48-1,30 (м, 3H), 1,28-1-18 (м, 2H); масса (M+H): 271,31. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 17: N-((Транс)-2-(пиридин-3-ил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 8,78-8,62 (м, 2H), 8,32 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 1H), 2,46-2,31 (м, 2H), 2,03-1,65 (м, 4H); масса (M+H): 218,00. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 18: N-((Транс)-2-(тиазол-5-ил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 9,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 2H),

3,19-3,04 (brm, 3H), 2,83 (brs, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,97-1,85 (brm, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H); масса (M+H): 224,21. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

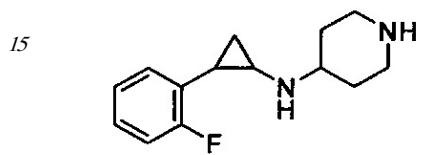
Пример 19: N-(2-(o-Толил)циклогексипил)пиперидин-4-амин



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,13 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,99 (s, 1H),

10 7,19-7,12 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,57 (q, J=5,8 Гц, 1H), 1,80 (q, J=6,8 Гц, 1H); масса (M+H): 231,3. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

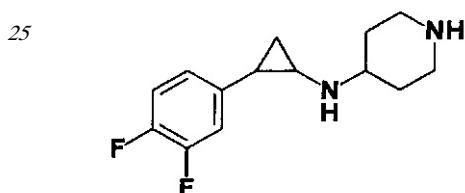
Пример 20: N-(2-(2-Фторфенил)циклогексипил)пиперидин-4-амин



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 10,04 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,32-7,25 (m,

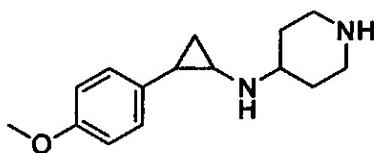
20 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,32 (s, 1H); масса (M+H): 235,3. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 21: N-(2-(3,4-Дифторфенил)циклогексипил)пиперидин-4-амин



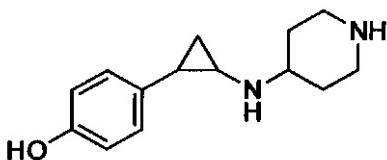
30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9,41 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,39-7,22 (m, 2H), 7,06 (brs, 1H), 3,36 (brs, 3H), 2,93 (brs, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,14 (brs, 2H), 1,70 (brs, 2H), 1,43 (s, 1H), 1,33 (s, 1H); масса (M+H): 253,19. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

35 Пример 22: N-(2-(4-Метоксифенил)циклогексипил)пиперидин-4-амин



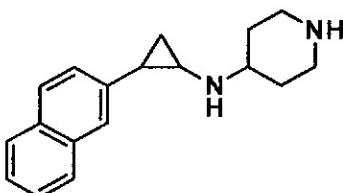
40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9,83 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (brs, 1H), 2,93-2,85 (m, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,87 (brs, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,24-1,21 (m, 1H); масса (M+H): 247,28. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

45 Пример 23: 4-(2-(Пиперидин-4-иламино)циклогексипил)фенол



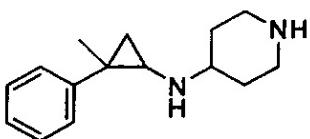
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,50-1,38 (brm, 2H); масса (M+H): 233,19. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

10 Пример 24: N-(2-(Нафталин-2-ил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



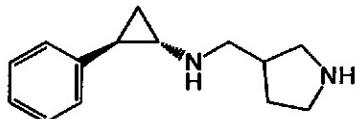
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,94-7,88 (m, 3H), 7,72 (s, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 3H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H); масса (M+H): 267,22. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 25: N-(2-Метил-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



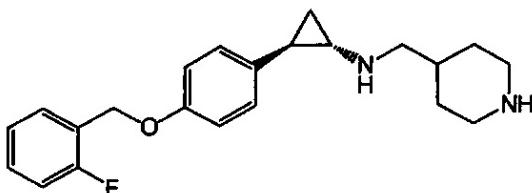
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9,97 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,23 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H), 1,97 (brs, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 1H); масса (M+H): 231,3. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 26: (Транс)-2-фенил-N-(пирролидин-3-илметил)циклоопропанамин



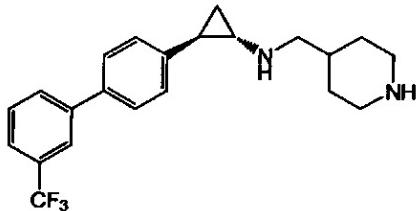
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,51-3,23 (brm, 4H), 3,07-3,02 (brm, 2H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,57 (brs, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,58 (brs, 1H), 1,47-1,41 (brm, 1H); масса (M+H): 217,3. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

40 Пример 27: (Транс)-2-((4-((2-фторбензил)окси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин



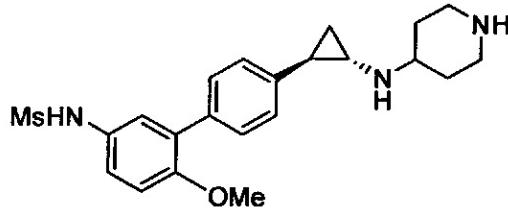
5       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 9,37 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,25 (q,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,13 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,97 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,41-1,32 (s, 2H), 1,22-1,18 (s, 1H); масса ( $M+H$ ): 416,18. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Пример 28: (Транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанамин



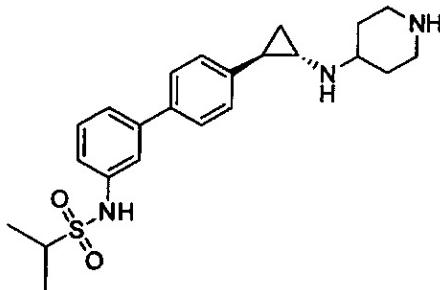
10      15       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 9,52-9,23 (brm, 3H), 8,78 (brs, 2H), 8,45 (brs, 2H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 4H), 7,31 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,3 (brs, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 3H), 1,6 (brs, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H); масса ( $M+H$ ): 375,30. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

20      Пример 29: N-(6-Метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метансульфонамид



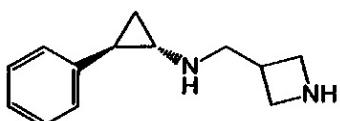
25      30      1 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 10,01 (s, 2H), 9,48 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,39 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,23 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,19-7,08 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (brs, 1H), 3,08-2,95 (m, 6H), 2,82 (s, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,97 (s, 2H); масса ( $M+H$ ): 416,18. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

35      Пример 30: N-(4'-(Транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид



40      45      1 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$ : 7,63 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,30 (d,  $J=8,0$  Гц, 3H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 3H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,39-1,29 (2s, 6H); масса ( $M+H$ ): 414,22. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

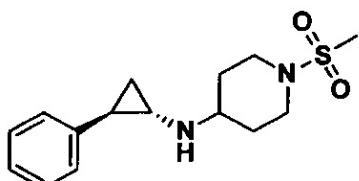
Пример 31: (Транс)-N-(азетидин-3-илметил)-2-фенилциклогексанамин



5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 7,48-7,41 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,28 (brs, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,55 (brs, 1H), 1,46-1,40 (brm, 1H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 203,17.

Стадию 2 (удаление защитной группы Вос) проводили с помощью ТФК в дихлорметане и соединение получали в виде трифторацетата.

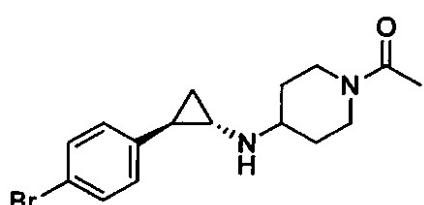
10 Пример 32: 1-(Метилсульфонил)-N-((транс)-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,28-7,23 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,01 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,09-0,99 (m, 2H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 295,12.

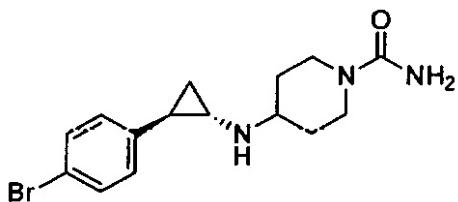
20 Это соединение получали в виде свободного амина.

Пример 33: 1-((Транс)-2-(4-бромфенил)циклоопропил)амино)пиперидин-1-ил)этанон



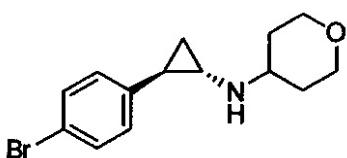
25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,39 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,99 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,03 (t,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,96 (brs, 2H), 1,76-1,71 (m, 3H), 1,21-0,95 (m, 4H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 337,05. Это соединение получали в виде свободного амина.

Пример 34: 4-((Транс)-2-(4-бромфенил)циклоопропил)амино)пиперидин-1-карбоксамид



35 40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,39 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,99 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,77 (d,  $J=13,6$  Гц, 2H), 2,73-2,62 (m, 4H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,14-1,12 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 337,99. Это соединение получали в виде свободного амина.

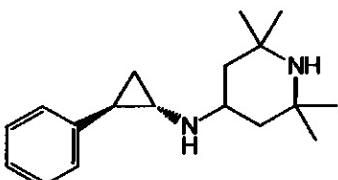
45 Пример 35: N-((Транс)-2-(4-бромфенил)циклоопропил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин



5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,96 (dm, J=11,6 Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 3H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 1H); масса (M+H): 296,10. Это соединение получали в виде свободного амина.

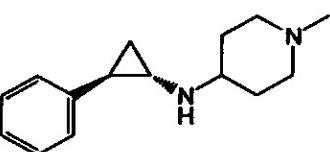
10 Пример 36: 2,2,6,6-Тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин



15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ: 8,70 (vbrs, 1H), 7,70 (vbrs, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,92-1,79 (brm, 3H), 1,33-1,14 (brm, 13H), 0,98-0,94 (s, 2H); масса (M+H): 273,30. Это соединение получали в виде свободного амина. Реагентом, использующимся на стадии 1 (восстановительное алкилирование), являлся 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-one.

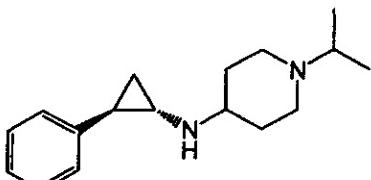
Пример 37: 1-Метил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин



25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ: 10,60 (brs, 1H), 9,98 (brs, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 3,56-3,38 (m, 3H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (brs, 1H), 2,28 (brs, 2H), 2,05 (brs, 2H), 1,58 (brs, 1H), 1,28 (m, 1H); масса (M+H): 231,22. После стадии 1 (восстановительное алкилирование) соединение обрабатывали с помощью HCl в 1,4-диоксане и получали соответствующий гидрохлорид.

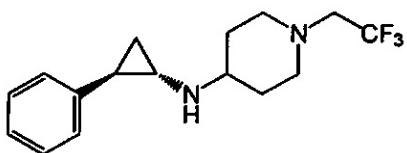
Пример 38: 1-Изопропил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин



35

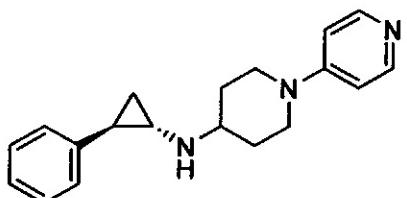
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 3,75-3,57 (brm, 4H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,58-2,51 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,36 (2s, 6H); масса (M+H): 259,30. После стадии 1 (восстановительное алкилирование) соединение обрабатывали с помощью HCl в 1,4-диоксане и получали соответствующий гидрохлорид.

45 Пример 39: N-((Транс)-2-фенилциклогексил)-1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-амин



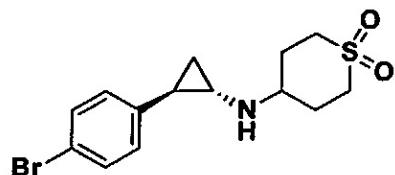
5       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,05-  
3,96 (брм, 2H), 3,82-3,68 (брм, 3H), 3,23 (брс, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,61 (брс, 1H), 2,51 (брс,  
2H), 2,10 (брс, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 299,30. После стадии 1  
10    (восстановительное алкилирование) соединение обрабатывали с помощью  $\text{HCl}$  в 1,4-  
диоксане и получали соответствующий гидрохлорид.

Пример 40: N-((Транс)-2-фенилциклогексил)-1-(пиридин-4-ил)пиперидин-4-амин



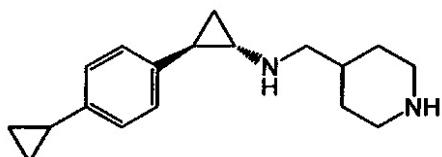
15       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{ДМСО}-\text{d}_6$ )  $\delta$ : 9,71 (брс, 2H), 8,27 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,32 (t,  $J=8,0$  Гц,  
2H), 7,24 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,19 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,34 (d,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,62 (брс, 1H), 3,28-  
3,18 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,69-1,74  
(m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 294,3. После стадии 1  
20    (восстановительное алкилирование) соединение обрабатывали с помощью  $\text{HCl}$  в 1,4-  
диоксане и получали соответствующий гидрохлорид.

25      Пример 41: 4-(((Транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-  
1,1-диоксид



30       $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 7,53 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,11 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,75-3,68 (m,  
1H), 3,44-3,35 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 5,53-2,48 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H),  
1,58-1,41 (m, 2H); масса ( $\text{M}+\text{H}$ ): 344,05. После стадии 1 (восстановительное  
35    алкилирование) соединение обрабатывали с помощью  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане и получали  
соответствующий гидрохлорид.

Пример 42: (Транс)-2-(4-циклогексилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)  
циклогексанамин



Стадия 1:

45      Раствор трет-бутил-4-((((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)(трет-бутиксикарбонил)  
амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточный продукт AW, 500 мг, 0,98  
ммоля), циклогексилбороновой кислоты (101 мг, 1,17 ммоля) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (405 мг, 2,94  
ммоля) в смеси АЦН :  $\text{H}_2\text{O}$  (4:1) (10 мл) дегазировали в течение 30 мин, затем добавляли

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 мг, 0,049 ммоля) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч.

После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали водой (25 мл), рассолом (25 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали трет-бутил-4-(((трет-бутиксикарбонил)((транс)-2-(4-циклогексилфенил)циклогексил)амино)метил пиперидин-1-карбоксилат (120 мг) в виде белого твердого вещества.

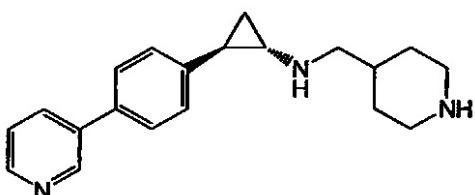
Стадия 2:

HCl в 1,4-диоксане (1 мл) при 10°C добавляли к раствору трет-бутил-4-(((трет-бутиксикарбонил)((транс)-2-(4-циклогексилфенил)циклогексил)амино)метил пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,23 ммоля) в 1,4-диоксане (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. Твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили и получали (транс)-2-(4-циклогексилфенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин в виде гидрохлорида (80 мг), белое твердое вещество.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,06-6,98 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,08-1,82 (m, 4H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,18-1,22 (m, 1H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,75-0,62 (m, 2H); масса (M+H): 271,29.

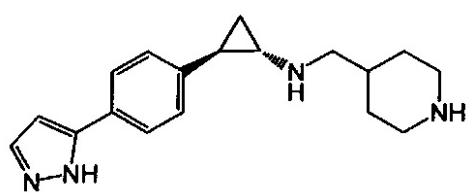
Приведенные ниже соединения можно синтезировать методикам, описанным в примере 42, с использованием соответствующих промежуточных продуктов или имеющихся в продаже реагентов.

Пример 43: (Транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(4-(пиридин-3-ил)фенил)циклогексанамин



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ: 9,16 (s, 1H), 8,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,82-8,80 (m, 2H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,45 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,23-3,01 (m, 5H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,08 (brd, J=12,8 Гц, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,62-1,43 (m, 1H); масса (M+H): 308,24. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

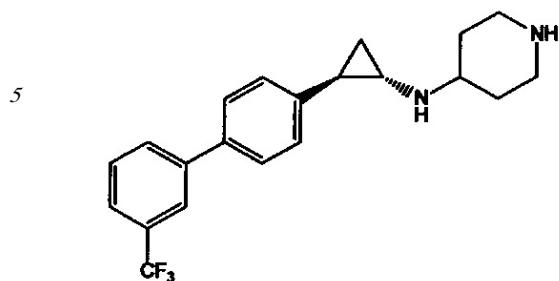
Пример 44: (Транс)-2-(4-(1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин



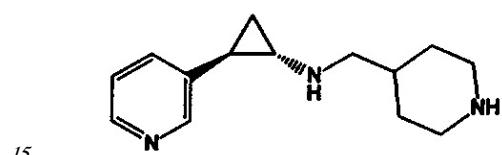
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ: 7,71 (brs, 3H), 7,23 (brs, 2H), 6,69 (brs, 1H), 3,44 (brs, 2H), 3,16 (brs, 1H), 2,96 (brs, 3H), 2,52 (brs, 1H), 2,28-2,05 (m, 4H), 1,54-1,42 (m, 4H); масса (M+H): 297,25. Это соединение получали в виде гидрохлорида.

Приведенные ниже соединения можно синтезировать по общим методикам, раскрытым в разделе "Описание общего пути синтеза", включая методологии, описанные на схемах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 и в приведенных выше примерах.

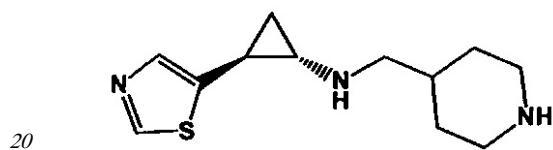
Пример 45: N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



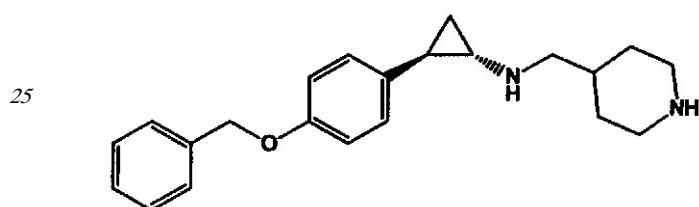
Пример 46: (Транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин



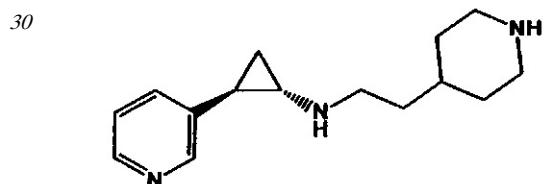
Пример 47: (Транс)-N-(пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин



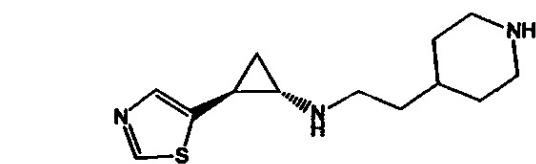
Пример 48: (Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклогексанамин



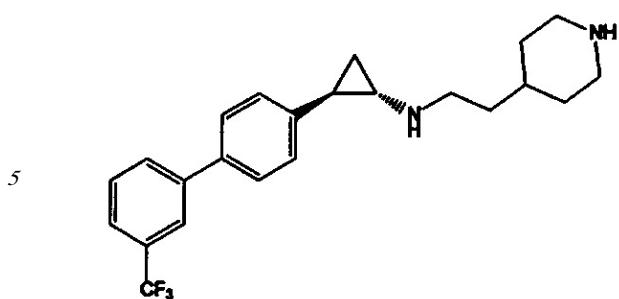
Пример 49: (Транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин



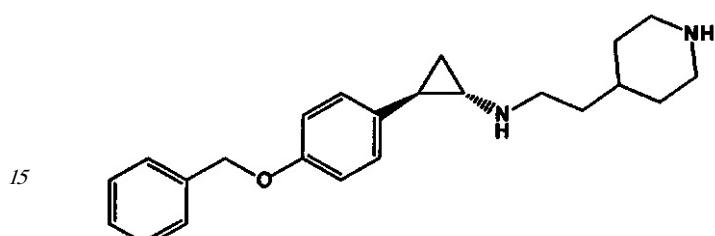
Пример 50: (Транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин



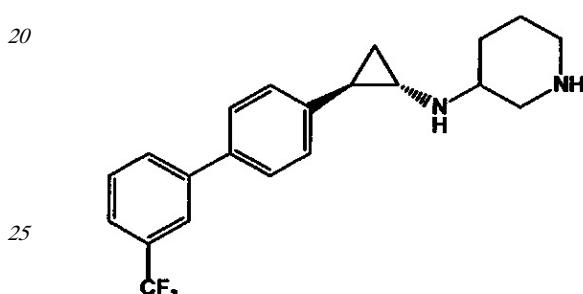
Пример 51: (Транс)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанамин



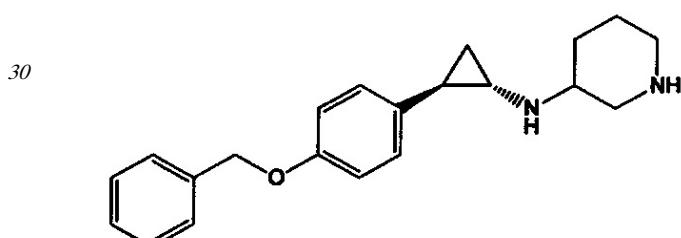
Пример 52: (Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)  
10 циклопропанамин



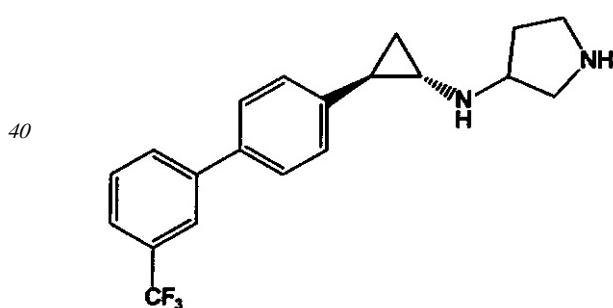
Пример 53: N-((транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)  
20 пиперидин-3-амин



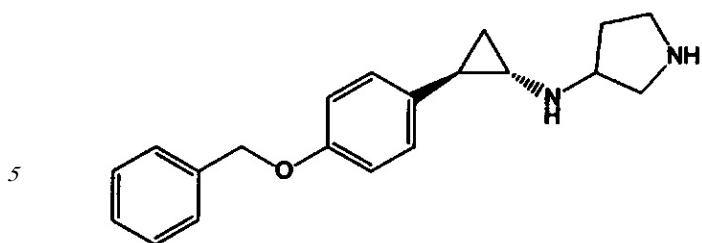
Пример 54: N-((Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-3-амин



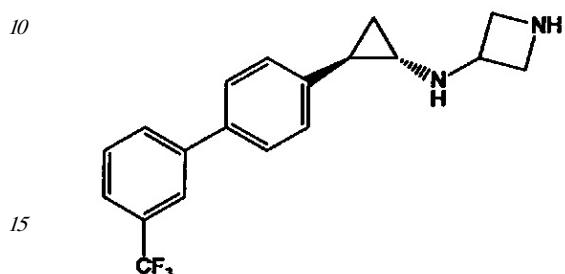
35 Пример 55: N-((Транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)  
пирролидин-3-амин



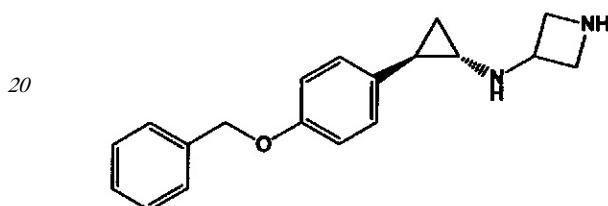
45 Пример 56: N-((Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пирролидин-3-амин



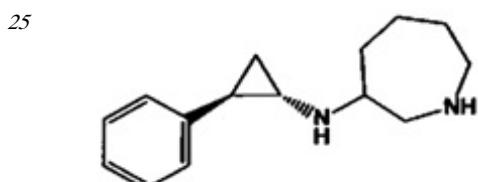
Пример 57: Н-((Транс)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропил)азетидин-3-амин



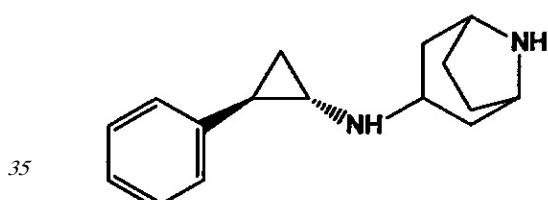
Пример 58: Н-((Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)азетидин-3-амин



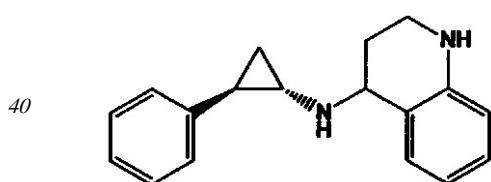
Пример 59: Н-((Транс)-2-фенилциклопропил)азепан-3-амин



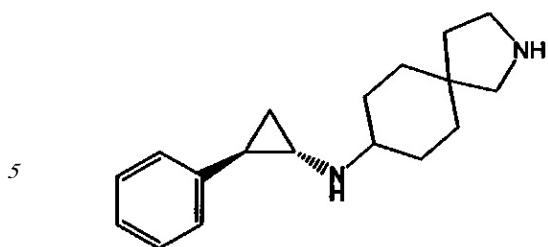
Пример 60: Н-((Транс)-2-фенилциклопропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин



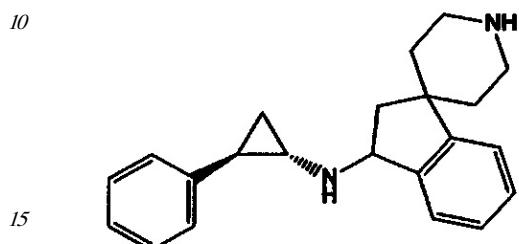
Пример 61: Н-((Транс)-2-фенилциклопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин



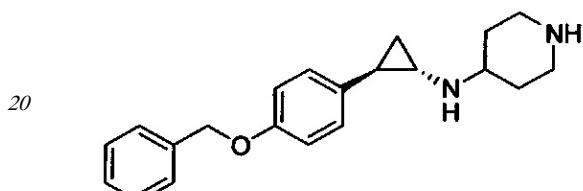
Пример 62: Н-((Транс)-2-фенилциклопропил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-амин



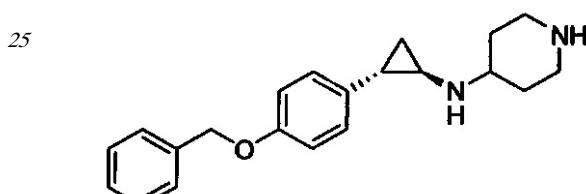
Пример 63: N-((Транс)-2-фенилциклоопропил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-амин



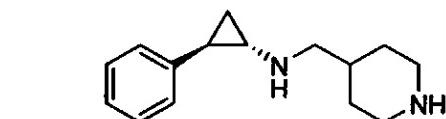
Пример 64: N-((1S,2R)-2-(4-(Бензилокси)фенил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



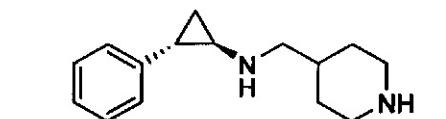
Пример 65: N-((1R,2S)-2-(4-(Бензилокси)фенил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



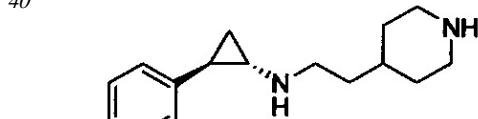
30 Пример 66: (1S,2R)-2-Фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин



Пример 67: (1R,2S)-2-Фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин

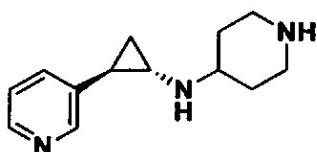


Пример 68: (1S,2R)-2-Фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклоопропанамин

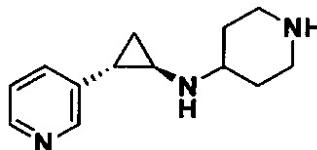


Пример 69: (1R,2S)-2-Фенил-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклоопропанамин

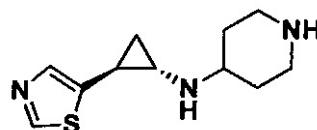
Пример 70: N-((1S,2R)-2-(Пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



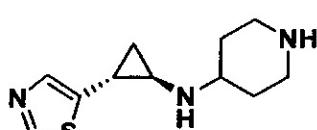
Пример 71: H-((1R,2S)-2-(Пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



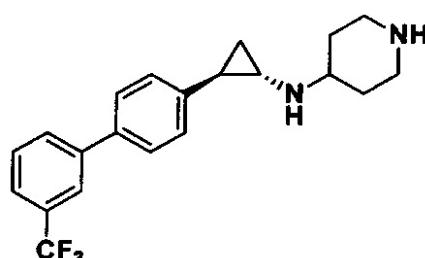
Пример 72: N-((1S,2S)-2-(Тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



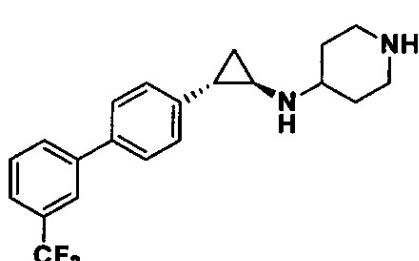
Пример 73: N-((1R,2R)-2-(Тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



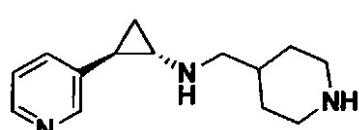
Пример 74: N-((1S,2R)-2-(3'-(Трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



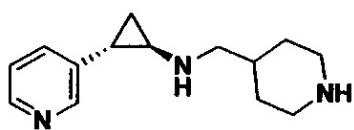
Пример 75: N-((1R,2S)-2-(3'-(Трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин



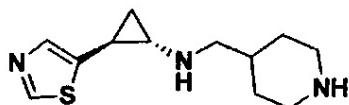
Пример 76: (1S,2R)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин



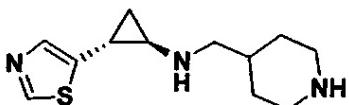
Пример 77: (1R,2S)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(пиридин-3-ил)циклогексанамин



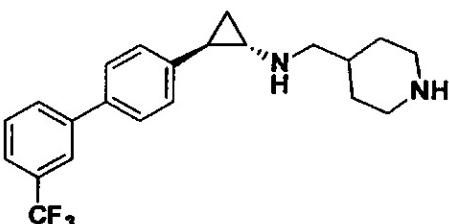
Пример 78: (1S,2S)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклопропанамин



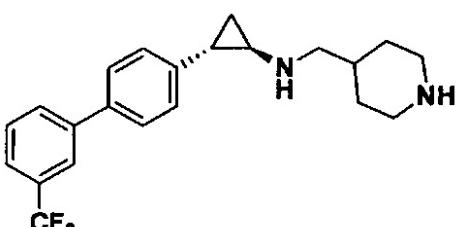
5 Пример 79: (1R,2R)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(тиазол-5-ил)циклопропанамин



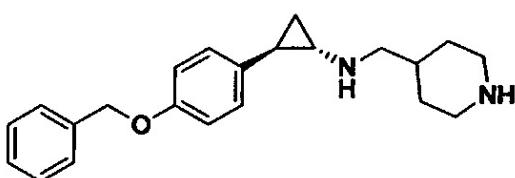
10 Пример 80: (1S,2R)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанамин



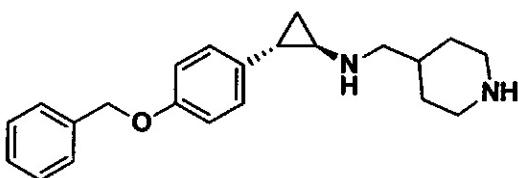
15 Пример 81: (1R,2S)-N-(Пиперидин-4-илметил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанамин



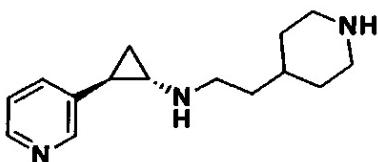
20 Пример 82: (1S,2R)-2-(4-(Бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин



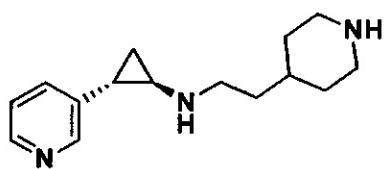
25 Пример 83: (1R,2S)-2-(4-(Бензилокси)фенил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклопропанамин



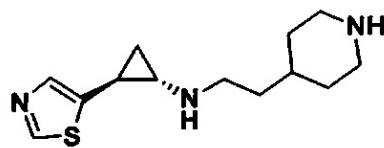
30 Пример 84: (1S,2R)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклопропанамин



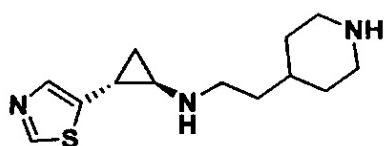
35 Пример 85: (1R,2S)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(пиридин-3-ил)циклопропанамин



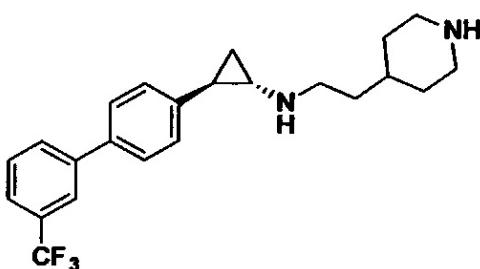
Пример 86: (1S,2S)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин



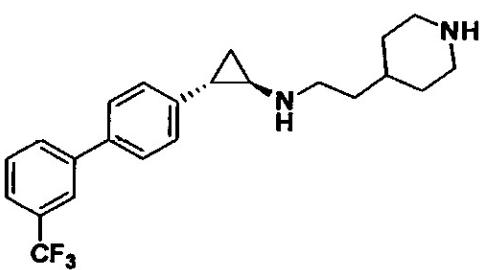
Пример 87: (1R,2R)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(тиазол-5-ил)циклогексанамин



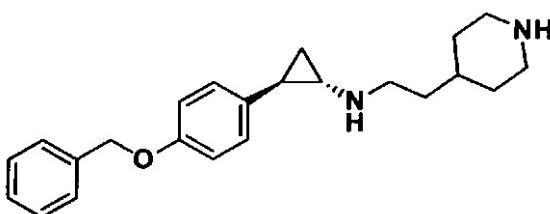
Пример 88: (1S,2R)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанамин



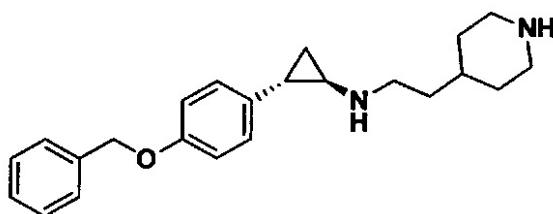
Пример 89: (1R,2S)-N-(2-(Пиперидин-4-ил)этил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанамин



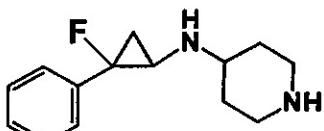
Пример 90: (1S,2R)-2-(4-(Бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин



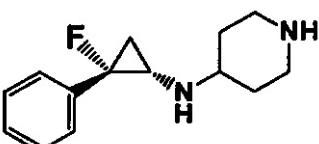
Пример 91: (1R,2S)-2-(4-(Бензилокси)фенил)-N-(2-(пиперидин-4-ил)этил)циклогексанамин



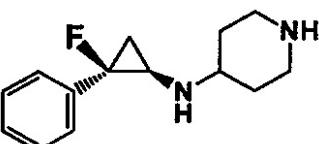
Пример 92: N-((транс)-2-Фтор-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



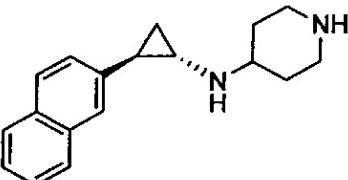
Пример 93: N-((1S,2S)-2-Фтор-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



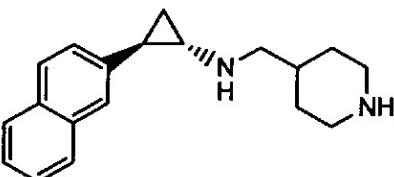
Пример 94: N-((1R,2R)-2-Фтор-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



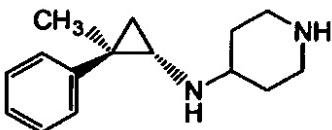
Пример 95: N-((Транс)-2-(нафталин-2-ил)циклоопропил)пиперидин-4-амин



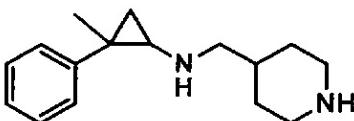
Пример 96: (Транс)-2-(нафталин-2-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин



Пример 97: N-((Транс)-2-метил-2-фенилциклоопропил)пиперидин-4-амин



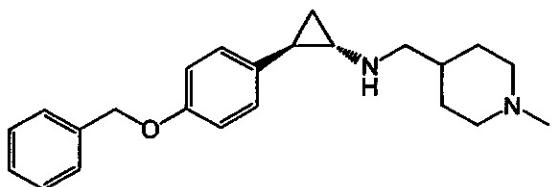
Пример 98: 2-Метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин



Пример 99: (Транс)-2-метил-2-фенил-N-(пиперидин-4-илметил)циклоопропанамин

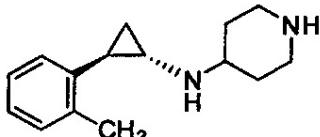
Пример 100: (Транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)циклогексанамин

5



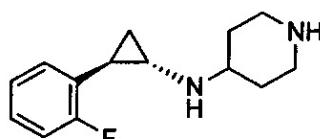
Пример 101: N-((Транс)-2-(о-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин

10



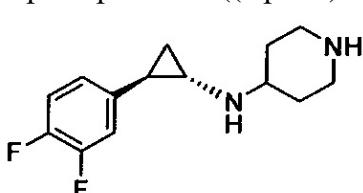
Пример 102: N-((Транс)-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин

15



Пример 103: N-((Транс)-2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин

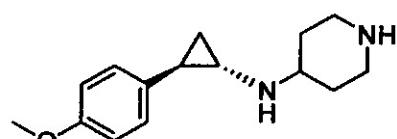
20



25

Пример 104: N-((Транс)-2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин

30



Пример 105: Биологические исследования - ингибирование LSD1

Можно исследовать способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, ингибировать LSD1. Способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, ингибировать LSD1 можно изучить следующим образом. Рекомбинантный белок LSD1 человека приобретали у фирмы BPS Bioscience Inc (catalog reference number 50100:

35 рекомбинантный белок LSD1 человека, GenBank accession no. NM\_015013, аминокислоты 158-конец, содержит на N-конце метку GST, MM (молекулярная масса): 103 кДа). Для изучения ферментативной активности LSD1 и/или степени его ингибирования рассматриваемым ингибитором (ингибиторами) в качестве субстрата выбран диметилированный пептид H3-K4 (Anaspec). Активность деметилазы оценивали при анаэробных условиях путем определения количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, образовавшегося при каталитической реакции с использованием набора для исследования Amplex® Red пероксидаза (Invitrogen).

40

Вкратце, методика заключалась в следующем: определенное количество LSD1 инкубировали на льду в течение 15 мин при отсутствии и/или в присутствии 45 соответствующего ингибитора с использованием по меньшей мере восьми 3-кратных серийных разведений (например, от 0 до 75 мКМ, в зависимости от активности ингибитора). В качестве контроля для ингибирования использовали транилципромин

(Biomol International). При проведении эксперимента каждую концентрацию ингибитора исследовали дважды. После введения фермента в реакцию с ингибитором в каждую реакционную смесь добавляли К<sub>M</sub> диметилированного пептида Н3-К4 и реакционную смесь выдерживали в темноте при 37°C в течение 1 ч. Реакции ферментов проводили в буфере, содержащем 50 мМ фосфат натрия, pH 7,4. После завершения инкубации к реакционной смеси добавляли реагент Amplex® Red и раствор пероксидазы хрена (ПРХ) в соответствии с инструкциями поставщика (Invitrogen) и инкубацию проводили в темноте комнатной температуре в течение еще 5 мин при. Для проверки эффективности набора использовали 1 мкМ раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. За превращением реагента Amplex® Red в резоруфин вследствие наличия H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в реакционной смеси следили по флуоресценции (возбуждение при 540 нм, испускание при 590 нм) с использованием считающего устройства для микропланшетов (Infinite 200, Tecan). Для определения содержания H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, образовавшегося при отсутствии и/или в присутствии ингибитора использовали произвольные единицы.

Максимальная активность деметилазы по отношению к LSD1 наблюдалась при отсутствии ингибитора и вносили поправку на фоновую флуоресценцию при отсутствии LSD1. Значение IC<sub>50</sub> Для каждого ингибитора определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

В приведенной ниже таблице 1 представлены данные исследования по ингибированию LSD1 целым рядом соединений примеров. В таблице 2 приведены значения IC<sub>50</sub> для всех соединений примеров, изученных в этом исследовании. Обнаружено, что парнат (транилципромин; т.е. 2-транс-фенилциклогексиламин) обладает значением IC<sub>50</sub>, равным 35±10 мкМ. Эти исследования показывают, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, неожиданно активно ингибируют LSD1.

Пример 106: Биологические исследования - использование моноаминооксидазы для определения селективности соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отношению к LSD1

Рекомбинантные белки моноаминооксидазы человека МАО-А и МАО-В приобретали у фирмы Sigma Aldrich. МАО катализируют окислительное дезаминирование первичных, вторичных и третичных аминов. Для определения ферментативной активности МАО и/или степени их ингибирования рассматриваемым ингибитором (ингибиторами) использовали скрининг ингибиторов на основе флуоресценции. В качестве субстрата выбрано нефлуоресцирующее соединение 3-(2-аминофенил)-3-оксопропанамин (кинураминдигидробромид, Sigma Aldrich). Кинурамин является неспецифическим субстратом для определения активности обоих МАО. При изучении окислительного дезаминирования с помощью МАО кинурамин превращается во флуоресцирующий продукт, 4-гидроксихинолин (4-HQ).

Активность моноаминооксидазы оценивали путем определения степени превращения кинурамина в 4-гидроксихинолин. Исследования проводили в черных 96-луночных планшетах с прозрачным дном (Corning) при конечном объеме, равном 100 мкл. Буфером для исследования являлся 100 мМ НЕРСЕ (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), pH 7,5. Каждый эксперимент в каждой серии проводили дважды.

Вкратце, методика заключалась в следующем: определенное количество МАО (0,25 мкг МАО-А и 0,5 мкг МАО-В) инкубировали на льду в течение 15 мин в буфере для проведения реакции при отсутствии и/или в присутствии соединения с использованием в каждом случае по меньшей мере восьми 3-кратных серийных разведений. В качестве

контроля для специфического ингибиования МАО-А и МАО-В использовали клоргиллин и депренил (Sigma Aldrich) соответственно.

После введения фермента (ферментов) в реакцию с ингибитором в каждую реакционную смесь добавляли Км кинурамина для исследования МАО-В и МАО-А соответственно и реакционную смесь выдерживали в темноте при 37°C течение 1 ч. Окислительное дезаминирование субстрата останавливали путем добавления 50 мкл 2 н. раствора NaOH. За превращением кинурамина в 4-гидроксихинолин следили по флуоресценции (возбуждение при 320 нм, испускание при 360 нм) с использованием считающего устройства для микропланшетов (Infinite 200, Tecan). Для определения интенсивности флуоресценции при отсутствии и/или в присутствии ингибитора использовали произвольные единицы.

Максимальная активность окислительного дезаминирования наблюдалась при определении содержания 4-гидроксихинолина, образовавшегося из кинурамина при отсутствии ингибитора с поправкой на фоновую флуоресценцию при отсутствии ферментов МАО. Значения IC<sub>50</sub> для каждого ингибитора рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Ниже приведены результаты, полученные для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в биологических исследованиях, приведенных в примерах 105 и 106.

**Таблица 1: Сводка данных исследования ингибиования МАО-А, МАО-В и LSD1**

Пример №.	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	V
2	I	I	IV
3	I	I	V
4	II	III	V
5	I	II	V
6	II	II	V
7	II	III	IV
8	II	II	III
9	II	III	IV

Диапазоны значений Ki, приведенные в таблице 1, составляют для МАО-А, МАО-В и LSD1: I = более 100 мкМ; II = от 10 мкМ до 100 мкМ; III = от 1 мкМ до 10 мкМ; IV = от 0,1 мкМ до 1 мкМ; V = от 0,001 до 0,1 мкМ. Термин "значение Ki" используют в настоящем изобретении для обозначения значения IC<sub>50</sub>, т.е. концентрации, необходимой для равного половине максимального (50%) ингибиования соответствующей мишени (MAO-А, MAO-В или LSD1).

Обычно обнаруживается, что соединения примеров обладают чрезвычайно низкими значениями IC<sub>50</sub> для LSD1 по сравнению со значениями для МАО-А и МАО-В. Для некоторых соединений примеров значения IC<sub>50</sub> для LSD1 составляли менее 0,1 мкМ.

Конкретные значение IC<sub>50</sub>, полученные для соединений, раскрытых в примерах, при их изучении в исследованиях, приведенных в примерах 105 (ингибиование LSD1) и 106 (ингибиование МАО-А и -В), приведены ниже в таблице 2:

Пример №	MAO-A ( $IC_{50}$ - мкМ)	MAO-B ( $IC_{50}$ - мкМ)	LSD1 ( $IC_{50}$ - мкМ)
1	>100	>100	0,056
2	>100	>100	0,491
3	>100	>100	0,042
4	39,86	3,18	0,019
5	>100	35,37	0,022
6	38,32	10,12	0,038
7	33,45	0,70	0,111
8	>100	>100	2,18
9	14,61	5,60	0,296
10	>100	26,47	0,119
11	37,70	46,78	0,908
12	23,75	>100	1,942
13	>100	>100	0,069
14	>100	54,33	0,071
15	>100	≈100	0,048
16	>100	>100	0,139
17	>100	>100	0,107
18	>100	>100	0,081
19	>100	>100	0,105
20	>100	>100	0,038
21	>100	≈100	0,127
22	≈100	≈100	0,111
23	>100	>100	≈100
24	≈50	15,05	0,047
25	≈100	>100	0,097
26	>100	20,79	0,035
27	3,58	5,01	0,008
28	11,57	1,02	0,084
29	≈100	≈100	0,023
30	>100	>100	0,111
31	>100	25,50	0,042
32	>100	>100	1,677
33	≈50	≈50	0,212
34	34,12	32,40	0,104
35	45,41	18,69	0,549
36	>100	>100	0,068
37	>100	>100	0,153
38	>100	>100	0,108
39	>100	>100	4,499
40	>100	35,96	0,188
41	>50	16,93	0,177
42	≈100	3,79	0,037
43	43,10	≈100	0,032
44	≈100	>100	0,072

Как видно из данных, представленных в приведенной ниже таблице, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются очень активными ингибиторами LSD1 и в некоторых случаях обладают значениями  $IC_{50}$ , равными ниже 100 нМ или даже ниже 50 нМ. Кроме того, соединения обладают высокой селективностью по отношению к LSD1 по сравнению с селективностью по отношению к MAO-A и MAO-B, и обладают значениями  $IC_{50}$  для LSD1, обычно в  $\geq 100$  раз меньшими, чем

соответствующие значения IC<sub>50</sub> для МАО-А и МАО-В.

Пример 107: Исследование в клетках - индуцирования дифференциации лейкозных клеток ТНР-1

Острый миелолейкоз (ОМЛ) характеризуется наличием лейкозных клеток, созревание которых останавливается и они быстро делятся. При индуцировании конечной дифференцировки клетки ОМЛ утрачивают способность пролиферировать и гибнут без необходимости прямого цитотоксического воздействия.

С помощью анализа индуцирования мембранный экспрессии CD11b в клетках ТНР-1 в настоящем изобретении исследовали способность ингибиторов LSD1 индуцировать конечную моноцитарную дифференциацию клеток ОМЛ линии MLL-AF9.

Исследование проводили следующим образом:

Клетки ТНР-1 готовили из периферической крови мальчика в возрасте 1 год с рецидивом острого моноцитарного лейкоза в 1978 г. Они обладали хромосомной перестройкой t (9; 11) (p21; q23), что генерирует ген слияния MLL-MLLT3 (MLL-AF9). Клетки этой линии могут подвергаться моноцитарной дифференциации при обработке соответствующими стимулами. ТНР-1 приобретали у фирмы DSMZ GmbH (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) и выращивали в среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки.

В этом исследовании в 6-луночные планшеты для выращивания культур тканей высевали 150000 клеток ТНР-1 в 1 мл полной культуральной среды. Серийные разведения соединений готовили в ДМСО и затем дополнительно разводили в полной среде и получали растворы, концентрация которых равнялась удвоенной конечной концентрации, при которой обрабатывали клетки. 1 мл этих 2 × концентрированных растворов добавляли к клеткам. Конечное содержание ДМСО должно быть одинаковым во всех клетках и поддерживаться равным ниже 0,1% об./об. (обычно 0,01-0,02% об./об.), поскольку при более высоком содержании ДМСО может индуцироваться дифференциация клеток ТНР-1.

Клетки выдерживали в присутствии исследуемого соединения в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>, при 37°C в течение 96 ч. После завершения обработки клетки собирали, дважды промывали буфером ЗФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор) и помещали в 96-луночный планшет с V-образным дном. Каждый обработанный образец разделяли на две части. Одну часть окрашивали меченными фикоэритрином антителами к CD11b (клон ICRF44, приобретали у фирмы eBiosciences) и другую часть окрашивали соответствующими меченными фикоэритрином изотипами контрольных антител (мышиные антитела к IgG<sub>1</sub>, приобретали у фирмы eBiosciences). Образцы инкубировали в темноте при 4°C в течение 30-60 мин и трижды промывали буфером ЗФФ, содержащим 1% фетальной бычьей сыворотки.

Образцы анализировали с помощью проточного цитометра, снабженного синим лазером (488 нм). Испускание флуоресценции детектировали и интенсивность флуоресценции количественно определяли с использованием фильтра 575/30 нм. Выраженную в процентах долю клеток CD11b с положительной реакцией, как индикатора моноцитарной дифференциации, определяли путем сопоставления с клетками, окрашенные изотипами контрольных антител. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа.

Результаты, полученные в этом исследовании для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены ниже в таблице 3.

Пример №	EC <sub>50</sub> (нМ)
1	2,1
3	0,8
4	1,9
5	7,4
15	2,1

Эти результаты показывают, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают очень высокой активностью в отношении индуцирования дифференциации лейкозных клеток ТНР-1 при значениях EC<sub>50</sub>, находящихся в диапазоне нескольких наномолей, и это показывает, что такие соединения являются особенно подходящими для лечения или предупреждения лейкозов.

В предшествующих публикациях об LSD1 установлено, что она участвует в пролиферации и росте клеток. В некоторых исследованиях LSD1 рассматривалась в качестве мишени терапевтического воздействия при раке. В публикации Huang et al. (2007) PNAS 104: 8023-8028 установлено, что полиаминовые ингибиторы LSD1 в раковых клетках приводят к умеренной реэкспрессии генов, которые в результате аберраций стали молчащими, в особенности при колоректальном раке (Huang et al. Clin Cancer Res. (2009) Dec 1; 15(23): 7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284). В публикации Scoumanne et al. ((2007) J. Biol. Chem. May 25; 282(21): 15471-5) установлено, что недостаток LSD1 приводит частичной остановке клеточного цикла в G2/M и сенсибилизованных клетках и усилию супрессии, вызванной повреждением ДНК. В публикации Kahl et al. ((2006) Cancer Res. 66(23): 11341-7.) установлено, что экспрессия LSD1 коррелирует с агрессивностью рака предстательной железы. В публикации Metzger et al. ((2005) Nature, 437 (7057), 436-439) сообщают, что модулирование LSD1 с помощью siPHK и паргиллина регулирует андрогенный рецептор (AP) и, вероятно, может использоваться для лечения типов рака, при которых играет роль AP, таких как рак предстательной железы, яичников и головного мозга. В публикации Lee et al. ((2006) Chem. Biol. 13: 563-567) сообщают, что в некоторых линиях раковых клеток транилципромин дерепрессирует ген Egr-1. Имеется много данных о том, что во многих случаях Egr-1 является геном-супрессором опухолей. Например, в публикации Calogero et al. (2004) Cancer Cell International 4:1, экзогенная экспрессия Egr-1 приводит к остановке роста и в конечном счете к гибели первичных линий раковых клеток; в публикации Lucerna et al. (2006) Cancer Research 66, 6708-6713, показано, что длительная экспрессия Egr-1 в некоторых моделях приводит к антиangiогенному эффекту и подавляет рост опухолей; в публикации Ferraro et al. ((2005) J. Clin. Oncol. Mar 20; 23(9): 1921-6) сообщают, что Egr-1 подвергается понижающей регуляции у пациентов, страдающих раком легких с высоким риском рецидива, и может быть более устойчивым к терапии. Таким образом, усиление экспрессии Egr-1 путем ингибирования LSD1 является методикой лечения некоторых типов рака. В недавних исследованиях показано, что LSD1 также участвует в раке головного мозга (Schulte et al. (2009) Cancer Res. Mar 1; 69(5): 2065-71). В других исследованиях показано, что LSD1 участвует в раке молочной железы (Lims et al. Carcinogenesis, (2010), 31(3): 512-20, Epub 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID: 20042638), раке легких, раке мочевого пузыря и колоректальном раке (Hayami et al (2011), Int J Cancer, 128(3): 574-86, PMID: 20333681), и лейкозе (Binda et al (2010), J Am Chem Soc, 132 (19): 6827-33, PMID: 20415477).

Таким образом, большое количество данных показывает, что LSD1 участвует в целом ряде раковых заболеваний, что указывает на то, что LSD1 является мишенью

терапевтического воздействия при раке. Авторы настоящего изобретения обнаружили класс ингибиторов LSD1, которые можно использовать для лечения заболеваний, в которых мишенью для лечения является LSD1, таких как рак. В соответствии с этим (гетеро)арилциклические ингибиторы LSD1, предложенные в настоящем изобретении, можно использовать для лечения таких заболеваний.

Недавние исследования показали, что LSD1 также участвует в вирусной инфекции и реактивации вируса. В частности, показано, что фармакологические ингибиторы LSD1, такие как парнат и siPHK, лишенная LSD1, приводят к уменьшенному вирулентности и уменьшают реактивацию после латентного периода (Liang et al. (2009)

Nat. Med. 15: 1312-1317). Поэтому предполагается, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения или предупреждения вирусной инфекции. Кроме того, предполагается, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут лечить или предупреждать реактивацию вируса после латентного периода.

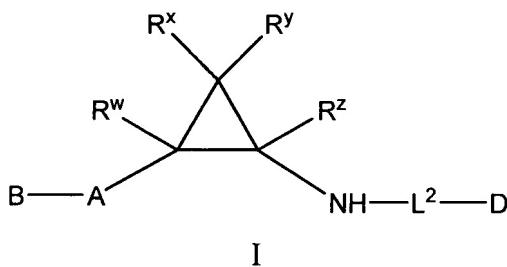
Таким образом, если не ограничиваться теоретическими соображениями, то можно сделать вывод о том, авторы настоящего изобретения выявили новый класс ингибиторов LSD1 на основе циклопропанамина, обладающих неожиданной активностью и селективностью по отношению к LSD1, биологически важной мишени при онкологических и других заболеваниях.

Все публикации и заявки на патенты включены в настоящее изобретение в качестве ссылки в такой же степени, как, если бы для каждой отдельной публикации или заявки на патент было специально и по отдельности указано, что она включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Простое указание на публикации и заявки на патенты необязательно является признанием того, что они являются предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

Хотя выше настоящее изобретение подробно описано в качестве иллюстрации и примера для облегчения понимания, очевидно, что в объеме прилагаемой формулы изобретения в него можно внести некоторые изменения и модификации.

### 30 (57) Формула изобретения

#### 1. Применение соединения формулы I



в которой:

40 А обозначает фенил, нафтил, пиридин или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридин или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

45 Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом O, содержащийся

в указанной  $-\text{CH}_2\text{-O}-$ , и связанную с кольцом Е через группу  $-\text{CH}_2-$ , содержащуюся в указанной  $-\text{CH}_2\text{-O}-$ ;

$L^2$  обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы,

5 включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая

10 система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен 15 с образованием группы  $\text{SO}_2$ , и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством  $R^3$ ;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген,  $C_{1-4}$ -алкил и 20  $C_{1-C_4}$ -алоксигруппу;

каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, включающей галоген- $C_{1-C_4}$ -алкил, N-сульфонамидную группу и  $C_{1-C_4}$ -алоксигруппу;

каждый  $R^3$  независимо выбран из группы, включающей  $C_{1-C_4}$ -алкил; и 25

каждый  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из группы, включающей водород и  $C_{1-C_4}$ -алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль

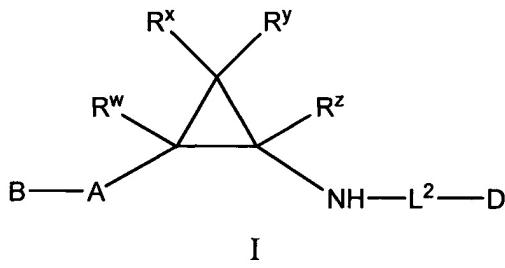
для лечения или предупреждения рака, связанного с LSD1.

30 2. Применение по п. 1, где указанный рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак крови и лейкоз.

3. Применение по п. 2, где указанным раком является рак крови.

4. Применение по п. 2, где указанным раком является лейкоз.

35 5. Применение соединения формулы I



в которой:

45 А обозначает фенил, нафтил, пиридилил или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридилил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством  $R^1$ ;

В обозначает H или  $-L^1\text{-E}$ ;

Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

5 L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом О, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-, содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

10 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

15 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

20 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

25 каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

30 каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль

для лечения или предупреждения вирусной инфекции, связанной с LSD1, или реактивации вируса после латентного периода, связанного с LSD1.

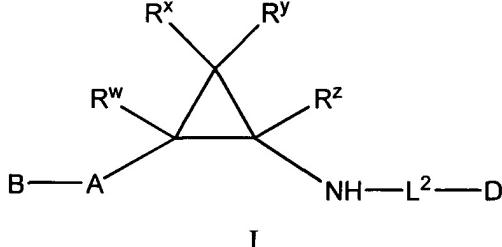
35 6. Применение по п. 5, где указанной вирусной инфекцией является инфекция вирусом герпеса.

7. Применение по п. 5, где указанная вирусная инфекция вызвана и/или связана с ВИЧ.

8. Применение по п. 5, где вирусом, который реагирует, является вирус герпеса.

9. Применение по п. 5, где вирусом, который реагирует, является ВИЧ.

40 10. Применение соединения формулы I



в которой:

А обозначает фенил, нафтил, пиридил или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

<sup>5</sup> В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

<sup>10</sup> L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом O, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-, содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

<sup>15</sup> 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

<sup>20</sup> где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

<sup>25</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу;

<sup>30</sup> каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

<sup>35</sup> каждый R<sup>W</sup>, R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup> и R<sup>Z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль

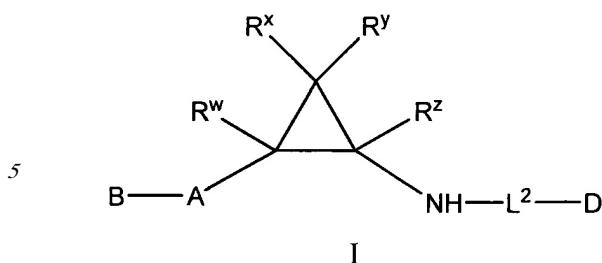
для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения рака, связанного с LSD1.

<sup>40</sup> 11. Применение по п. 10, где указанный рак выбран из группы, включающей рак молочной железы, рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головного мозга, рак крови и лейкоз.

12. Применение по п. 11, где указанным раком является рак крови.

13. Применение по п. 11, где указанным раком является лейкоз.

14. Применение соединения формулы I



в которой:

10 А обозначает фенил, нафтил, пиридили или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридили или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

15 Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом О, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- , содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

20 L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

25 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

30 где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

35 каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

40 каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

45 или его фармацевтически приемлемая соль

для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусной инфекции, связанной с LSD1, или реактивации вируса после латентного периода, связанного с LSD1.

15. Применение по п. 14, где указанной вирусной инфекцией является инфекция вирусом герпеса.

16. Применение по п. 14, где указанная вирусная инфекция вызвана и/или связана с ВИЧ.

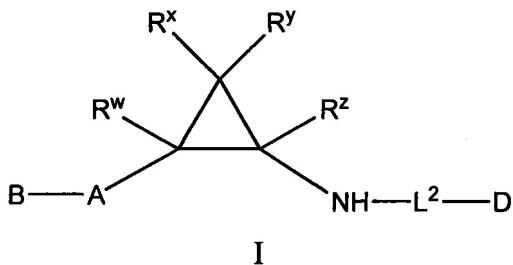
5 17. Применение по п. 14, в котором вирусом, который реактивируется, является вирус герпеса.

18. Применение по п. 14, в котором вирусом, который реактивируется, является ВИЧ.

19. Фармацевтическая композиция с ингибирующей активностью лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая эффективное количество соединения формулы I

10

15



в которой:

20 А обозначает фенил, нафтил, пиридин или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридин или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

25 Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

25 L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом O, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- , содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

30

30 L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

1 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

35 (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

40 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

45 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-аллоксигруппу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-

сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу;

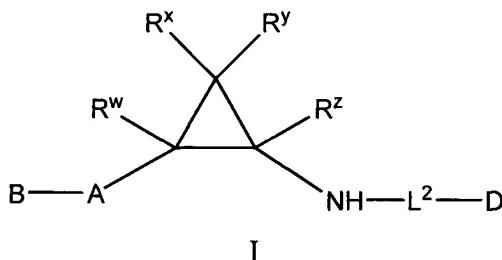
каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и

5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Соединение формулы I



15 в которой:

A обозначает фенил, нафтил, пиридинил или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридинил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

20 В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

E обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

25 L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом O, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>- , содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

30 L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:  
(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и  
(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

35 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

40 где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

45 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

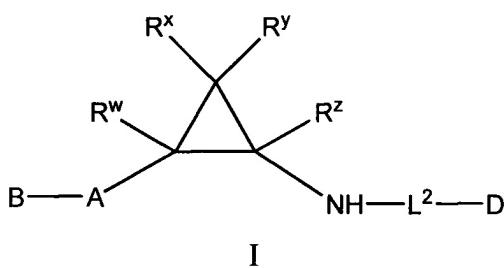
каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппу;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и  
каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

- 5 или его фармацевтически приемлемая соль;  
при условии, что исключены следующие соединения:  
1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-3-пирролидинамин;  
гексагидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-азепин-2-он;  
3-[(2-фенилциклогексил)амино]-1-пропил-2,5-пирролидиндион;  
10 1-(1-метилэтил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
1-(1-метилпропил)-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
1,2,5-триметил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
3-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид;  
4-((2-фенилциклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
15 1-этил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
1-этил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
N-(2-фенилциклогексил)-1-пропил-4-пиперидинамин;  
3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
1-(1-метилэтил)-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
20 1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2,5-пирролидиндион;  
тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-пиран-4-амин;  
N-(2-фенилциклогексил)-3-пиперидинамин;  
N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-2Н-тиопиран-4-амин;  
25 тетрагидро-N-(2-фенилциклогексил)-3-тиофенамин;  
1-метил-N-(2-фенилциклогексил)-4-пиперидинамин;  
8-метил-N-(2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
N-(2-фенилциклогексил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин;  
1,3-дигидро-1-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
30 1,3-дигидро-7-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он;  
1,3-дигидро-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он; и  
1,3-дигидро-5-метил-3-[(2-фенилциклогексил)амино]-2Н-индол-2-он.  
21. Соединение формулы I



40 в которой:

А обозначает фенил, нафтил, пиридинил или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридинил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

45 В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>2</sup>;

$L^1$  обозначает связь или  $-CH_2-O-$ , связанную с кольцом А через атом О, содержащийся в указанной  $-CH_2-O-$ , и связанную с кольцом Е через группу  $-CH_2-$ , содержащуюся в указанной  $-CH_2-O-$ ;

<sup>5</sup>  $L^2$  обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

<sup>10</sup> (ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом С,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

<sup>15</sup> где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу;

<sup>20</sup> каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алcoxигруппу;

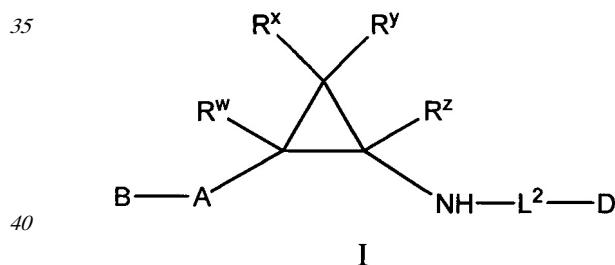
каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

<sup>25</sup> каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

<sup>30</sup> или его фармацевтически приемлемая соль;

где заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

## 22. Соединение формулы I



в которой:

<sup>45</sup> А обозначает фенил, нафтил, пиридинил или тиазолил, где указанный фенил, указанный нафтил, указанный пиридинил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>;

В обозначает H или -L<sup>1</sup>-E;

Е обозначает фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или большим

количество R<sup>2</sup>;

L<sup>1</sup> обозначает связь или -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом O, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-, содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-;

L<sup>2</sup> обозначает связь и D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее

10 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

15 где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

20 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

25 каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, N-сульфонамидную группу и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алоксигруппу;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил; и

30 каждый R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль;

где соединение формулы I является оптически активным стереоизомером.

23. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

35 (i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N, и

(ii) 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

40 где циклическая группа (i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO, и где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

45 24. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает циклическую группу, выбранную из группы, включающей:

(i) 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, и

(ii) 7-15-членную полициклическую насыщенную кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая насыщенная кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N, где циклическая группа

(i) или (ii) связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

5 где один или большее количество кольцевых атомов C в циклической группе (i) или (ii) необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в циклической группе (i), если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

10 где циклическая группа (i) или (ii) необязательно замещена одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

25. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S,

15 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

20 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

26. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

25 где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

30 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

27. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 6-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

35 где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с образованием группы SO<sub>2</sub>, и

40 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

28. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 3-7-членное

моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO, и

45 где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

29. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает пиперидинил, где указанный пиперидинил связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C, и

где указанный пиперидинил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

30. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 4-пиперидинил,

необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

31. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 7-15-членную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно насыщенное гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит от 1 до 2 атомов N,

10 где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

32. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 7-15-членную насыщенную

15 полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит 1 или 2 атома N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены

20 с образованием групп CO, и

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

33. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, которая содержит по меньшей мере одно

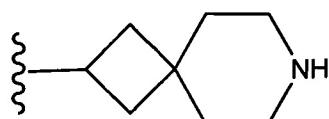
25 гетероциклическое кольцо, где полициклическая кольцевая система содержит 1 атом N,

где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

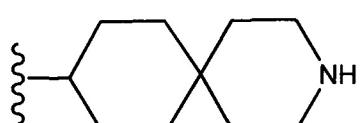
где один или большее количество кольцевых атомов C в D необязательно окислены с образованием групп CO, и

30 где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

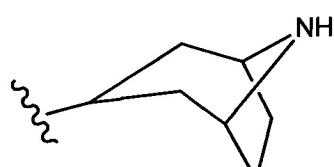
34. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы (a), (b), (c) и (d)



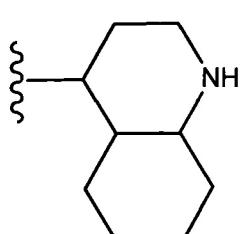
(a)



(b)



(c)



(d)

где D необязательно замещено одним или большим количеством R<sup>3</sup>.

35. Соединение по любому из пп. 20-22, где указанный заместитель (заместители) R<sup>3</sup>, если он содержится, находится у кольцевого атома (атомов) С в D.

5 36. Соединение по любому из пп. 20-22, где D не содержит каких-либо заместителей R<sup>3</sup>.

37. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором:

А обозначает фенил, 3-пиридил или 5-тиазолил, где указанный фенил, указанный 3-пиридил или указанный 5-тиазолил необязательно замещен одним или большим 10 количеством R<sup>1</sup>; или

А обозначает фенил или 3-пиридил, где указанный фенил или указанный 3-пиридил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; или А обозначает нафтил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

15 38. Соединение по любому из пп. 20-22, где А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

39. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором:

20 А обозначает пиридил или тиазолил, где указанный пиридил или указанный тиазолил необязательно замещен одним или большим количеством R<sup>1</sup>; или А обозначает 3-пиридил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>; или

А обозначает 5-тиазолил, необязательно замещенный одним или большим количеством R<sup>1</sup>.

40. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает водород.

25 41. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает -L<sup>1</sup>-Е.

42. Соединение по п. 40, в котором А не замещен каким-либо R<sup>1</sup>.

43. Соединение по любому из пп. 20-22, где L<sup>1</sup> обозначает связь.

30 44. Соединение по любому из пп. 20-22, где L<sup>1</sup> обозначает -CH<sub>2</sub>-O-, связанную с кольцом А через атом О, содержащийся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-, и связанную с кольцом Е через группу -CH<sub>2</sub>-, содержащуюся в указанной -CH<sub>2</sub>-O-.

45. Соединение по любому из пп. 20-22, где Е обозначает фенил, который замещен 35 одним R<sup>2</sup>.

46. Соединение по любому из пп. 20-22, где каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил и N-сульфонамидную группу.

40 47. Соединение по п. 46, где каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, включающей галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил.

48. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором кольцо Е замещено одним R<sup>2</sup> и указанный R<sup>2</sup> обозначает N-сульфонамидную группу.

49. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором Е обозначает фенил.

50. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает водород и А не замещен каким-либо R<sup>1</sup>.

45 51. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает -L<sup>1</sup>-Е, где L<sup>1</sup> обозначает связь и где Е обозначает фенил, который необязательно замещен одним

или большим количеством  $R^2$ .

52. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает  $-L^1-E$ , где  $L^1$  обозначает связь и где Е обозначает фенил, который необязательно замещен одним или большим количеством  $R^2$ , где каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, включающей галоген- $C_1-C_4$ -алкил и N-сульфонамидную группу.

53. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором В обозначает  $-L^1-E$ , где  $L^1$  обозначает связь и где Е обозначает фенил.

54. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором:

$R^W$  выбран из группы, включающей водород и  $C_1-C_4$ -алкил, и каждый  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород; или

каждый  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород; или

$R^W$  обозначает метил и каждый  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород.

55. Соединение по любому из пп. 20-22, где каждый  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород.

56. Соединение по любому из пп. 20-22, в котором заместители  $-A-B$  и  $-NH-L^2-D$  у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

57. Соединение по любому из пп. 20-22, где

D обозначает 3-7-членное моноциклическое насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, включающей N, O и S, где D связана с остальной частью соединения формулы I через кольцевой атом C,

где один или большее количество кольцевых атомов С в кольце D необязательно окислены с образованием групп CO,

где один атом S в кольце D, если он содержится, необязательно окислен с образованием групп  $SO_2$ , и

где кольцо D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ,

A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ ,

каждый  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород, и

заместители  $-A-B$  и  $-NH-L^2-D$  у циклопропильного фрагмента находятся в транс-

конфигурации.

58. Соединение по п. 57, в котором В обозначает H.

59. Соединение по п. 57, в котором В обозначает  $-L^1-E$ .

60. Соединение по любому из пп. 20-22, где

D обозначает 4-пиперидинил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^3$ ,

A обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ ,

каждый  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород, и

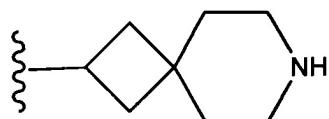
заместители  $-A-B$  и  $-NH-L^2-D$  у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

61. Соединение по п. 60, в котором В обозначает H.

62. Соединение по п. 60, в котором В обозначает  $-L^1-E$ .

63. Соединение по любому из пп. 20-22, где D обозначает 7-15-членную насыщенную полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, включающей формулы

5



(a)

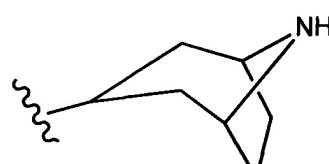
10



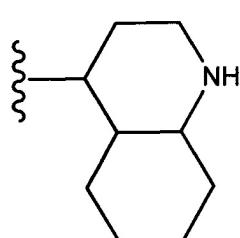
(b)

15

(a), (b), (c) и (d)



(c)



(d)

20

где D необязательно замещено одним или большим количеством  $R^3$ ;

А обозначает фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством  $R^1$ ,

каждый  $R^W$ ,  $R^X$ ,  $R^Y$  и  $R^Z$  обозначает водород, и

25

заместители -A-B и -NH-L<sup>2</sup>-D у циклопропильного фрагмента находятся в транс-конфигурации.

64. Соединение по п. 63, в котором В обозначает Н.

65. Соединение по п. 63, в котором В обозначает  $-L^1-E$ .

30

66. Применение по любому из пп. 1-9, где указанное соединение выбрано из группы, включающей:

N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((1S,2R)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

35

N-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклопропил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

N-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)пиперидин-3-амин;

40

N-((транс)-2-фенилциклопропил)пирролидин-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)азетидин-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)декагидрохинолин-4-амин;

N-((транс)-2-фенилциклопропил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;

45

N-((транс)-2-фенилциклопропил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;

N-(2-(o-толил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-(2-(2-фторфенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

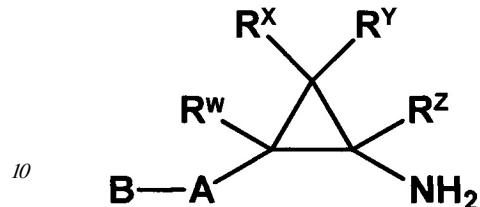
N-(2-(3,4-дифторфенил)циклопропил)пиперидин-4-амин;

N-(2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-метил-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(6-метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)  
<sup>5</sup> метансульфонамид;  
 N-(4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;  
 N-((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;  
 2,2,6,6-тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>10</sup> 1-метил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-изопропил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 67. Соединение по п. 20, где указанное соединение выбрано из группы, включающей:  
<sup>15</sup> N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;  
 N-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>20</sup> N-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)пирролидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)азетидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)декагидрохинолин-4-амин;  
<sup>25</sup> N-((транс)-2-фенилциклогексил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-(2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>30</sup> N-(2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-метил-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>35</sup> N-(6-метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)  
 метансульфонамид;  
 N-(4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;  
 N-((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;  
 2,2,6,6-тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>40</sup> 4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 68. Соединение по п. 21, где указанное соединение выбрано из группы, включающей:  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1S,2R)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(4-(бензилокси)фенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>45</sup> N-((транс)-2-(6-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-3-ил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;  
 N-((транс)-2-(пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((транс)-2-(тиазол-5-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;

- N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)пирролидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)азетидин-3-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
<sup>5</sup> N-((транс)-2-фенилциклогексил)декагидрохинолин-4-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;  
 N-((транс)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-(2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>10</sup> N-(2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-(нафталин-2-ил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(2-метил-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-(6-метокси-4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)  
<sup>15</sup> метансульфонамид;  
 N-(4'-(транс)-2-(пиперидин-4-иламино)циклогексил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропан-2-сульфонамид;  
 N-((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;  
<sup>20</sup> 2,2,6,6-тетраметил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-метил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 1-изопропил-N-((транс)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 4-(((транс)-2-(4-бромфенил)циклогексил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 69. Соединение по п. 22, где указанное соединение выбрано из группы, включающей:  
<sup>25</sup> N-((1S,2R)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин;  
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-амин;  
<sup>30</sup> N-((1S,2R)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 N-((1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
<sup>35</sup> N-((1R,2S)-2-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперидин-4-амин;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 70. Соединение по п. 21, где указанное соединение представляет собой N-((транс)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль.  
 71. Соединение по п. 22, где указанное соединение представляет собой N-((1R,2S)-2-фенилциклогексил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль.  
<sup>40</sup> 72. Соединение по п. 22, где указанное соединение представляет собой N-((1R,2S)-2-(2-фторфенил)циклогексил)пиперидин-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль.  
 73. Соединение по п. 22, где указанное соединение представляет собой N-((1R,2S)-2-(o-толил)циклогексил)пиперидин-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль.  
<sup>45</sup> 74. Соединение по любому из пп. 20-22, где указанное соединение является оптически активным стереоизомером.

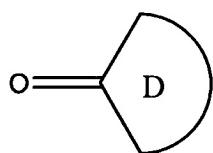
75. Фармацевтическая композиция с ингибирующей активностью лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 20-22 или 67-74, и фармацевтически приемлемый носитель.

76. Способ получения соединения формулы I по п. 20 или его соли, который включает  
5 реакцию соединения формулы II



II

15 в которой А, В, R<sup>w</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, и R<sup>z</sup> обладают значениями, определенными в п. 20, с соединением формулы IIIa



20

IIIa

в которой D обладает значением, определенным в п. 20, и в которой любая аминогруппа, которая может содержаться в D, необязательно защищена защитной группой, в присутствии восстановительного реагента с последующим удалением любой 25 защитной группы, которая может содержаться.

77. Способ по п. 76, в котором указанным восстановительным реагентом является борогидрид.

30

35

40

45