

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291595** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.06

(22) Дата подачи заявки
2020.11.26

(51) Int.Cl. *C07D 211/16* (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 19/08* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 5/02 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ЦИКЛОАЛКИЛМОЧЕВИНЫ

(31) 2019-213860

(32) 2019.11.27

(33) JP

(86) PCT/JP2020/044047

(87) WO 2021/107023 2021.06.03

(71) Заявитель:
СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Идеуе Еидзи, Комия Масафуми, Ли
Сеукоу, Уесуги Сунитиро, Фунакоси
Юта (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики заболевания, связанного с рецептором орексина, особенно с рецептором орексина 2 типа, содержащему новое соединение, имеющее структуру мочевины, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента. Более подробно, настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне и т.д.

A1

202291595

202291595

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574268EA/085

ПРОИЗВОДНОЕ ЦИКЛОАЛКИЛМОЧЕВИНЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики заболевания, связанного с рецептором орексина, особенно с рецептором орексина типа 2, включающему новое соединение, имеющее структуру мочевины, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента. Более подробно, настоящее изобретение относится к лекарственному средству для лечения или профилактики нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне и т.д.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Орексин представляет собой нейропептид, который специфически продуцируется в конкретном нейроне, распространяющемся по латеральному гипоталамусу и прилегающей к нему области. Орексин является эндогенным лигандом рецептора орексина, который представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком, существующий в основном в головном мозге, который связывается с рецептором орексина. Известно, что рецептор орексина имеет два подтипа, тип 1 и тип 2 (не патентная ссылка 1).

Сообщалось, что симптом, подобный нарколепсии, у трансгенной мыши, у которой орексиновый нейрон был денатурирован, может быть уменьшен внутрижелудочковой инъекцией пептида орексина (не патентная ссылка 2), и симптом, подобный нарколепсии, может быть инициирован путем нокаута препро-орексина, который является белком-предшественником орексина (не патентная ссылка 3), кроме того, концентрация орексина в спинномозговой жидкости пациентов с нарколепсией была заметно снижена (не патентная ссылка 4). Таким образом, предполагается, что нарколепсия может быть инициирована из-за недостатка орексина.

Кроме того, сообщалось о мутации рецептора орексина 2 у собаки, страдающей наследственной нарколепсией (не патентная ссылка 5), что свидетельствует о том, что рецептор орексина 2 участвует в функции сна-бодрствования. Кроме того, было обнаружено, что симптом, подобный нарколепсии, инициировался у мышей с нокаутом рецептора орексина 2 (не патентная ссылка 6), что убедительно свидетельствует о том, что стимуляция рецептора орексина 2 участвует в функции сна-бодрствования. Таким образом, ожидается, что агонист рецептора орексина 2 будет обнадеживающей терапией для пациента с симптомами, подобными гиперсомнии, такими как нарколепсия.

Недавно сообщалось о соединении, обладающем агонистическим действием в отношении рецептора орексина 2 (патентная ссылка 1).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

(Ссылка на патент)

[Патентная литература 1] WO 2017/135306

(Не патентная ссылка)

- [Не патентная литература 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998
 [Не патентная литература 2] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004
 [Не патентная литература 3] Cell, Vol. 98, 437-451, 1999
 [Не патентная литература 4] THE LANCET, Vol. 355, 39-40, 2000
 [Не патентная литература 5] Cell, Vol. 98, 365-376, 1999
 [Не патентная литература 6] Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003
 [Не патентная литература 7] Brain, Vol. 130, 1577-1585, 2007
 [Не патентная литература 8] Neuroscience Letters, Vol. 569, 68-73, 2014

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

(Техническая проблема)

Целью настоящего изобретения может быть предоставление лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с рецептором орексина типа 2, например, нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне и т. д.

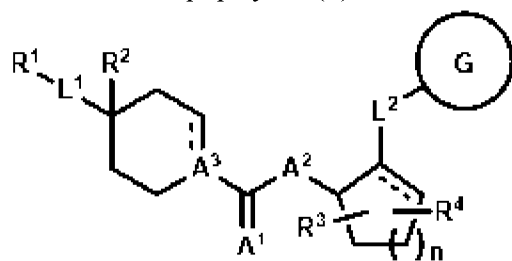
(Решение проблемы)

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для достижения вышеуказанной цели, и затем обнаружили, что соединение следующей формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль (в дальнейшем оно может называться «настоящее соединение») обладает терапевтическим и профилактическим действием на заболевание, связанное с рецептором орексина типа 2, например, нарколепсию, идиопатическую гиперсомнию, гиперсомнию, синдром апноэ во сне и т.д. На основании новых данных настоящее изобретение завершено.

Настоящее изобретение может проявляться следующим образом.

(Пункт A1)

Соединение формулы (1):



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль

где

R¹ представляет собой необязательно замещенную C₆₋₁₀ ароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную C₃₋₆ насыщенную карбоциклическую группу, необязательно замещенную 4-10-членную насыщенную гетероциклическую группу или циано;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь, $-CH_2-$ или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, циано или необязательно замещенный C_{1-4} алкил; или

если L^1 представляет собой одинарную связь, R^1 и R^2 могут быть объединены вместе в виде спиро кольца с образованием необязательно замещенного C_{3-6} насыщенного углеродного кольца или необязательно замещенного 4-10-членного насыщенного гетерокольца;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-(C=O)NR^5R^6$, карбоксигруппу, $-(C=O)O-R^7$, необязательно замещенный C_{1-4} алкил или необязательно замещенный C_{1-4} алкокси, где R^3 и R^4 могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или

если R^3 и R^4 связаны с разными атомами углерода кольца, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием конденсированного кольца или мостикового кольца;

$R^5 - R^7$ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

n равно целому числу 1 или 2;

Кольцо G представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу, необязательно замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную C_{3-6} насыщенную карбоциклическую группу или необязательно замещенную 4-10-членную насыщенную гетероциклическую группу;

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы;

A^2 представляет собой атом кислорода или $-NH-$;

A^3 представляет собой $-CH-$, атом азота или атом углерода; и

связь, сопровождаемая пунктирной линией, каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь.

(Пункт A2)

Соединение по пункту A1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

в $R^2 - R^7$, необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкила» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила; и необязательный заместитель «необязательно замещенный C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенная C_{6-10} ароматическая карбоциклическая группа», «необязательно замещенная 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа», «необязательно замещенная C_{3-6} насыщенная карбоциклическая группа» и «необязательно замещенная 4-10-членная насыщенная

гетероциклическая группа» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкила), и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

в кольце G, необязательный заместитель «необязательно замещенная C_{6-10} ароматическая карбоциклическая группа», «необязательно замещенная 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа», «необязательно замещенная C_{3-6} насыщенная карбоциклическая группа», и «необязательно замещенная 4-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из

группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

(Пункт А3)

Соединение по пункту А1 или А2 или его фармацевтически приемлемая соль, где в $R^2 - R^7$, необязательный заместитель «необязательно замещенный C_{1-4} алкил» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и необязательный заместитель «необязательно замещенный C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкил;

в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенная C_{6-10} ароматическая карбоциклическая группа», «необязательно замещенная 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа», «необязательно замещенная C_{3-6} насыщенная карбоциклическая группа» и «необязательно замещенная 4-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкила) и 5-10-членную ароматической гетероциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

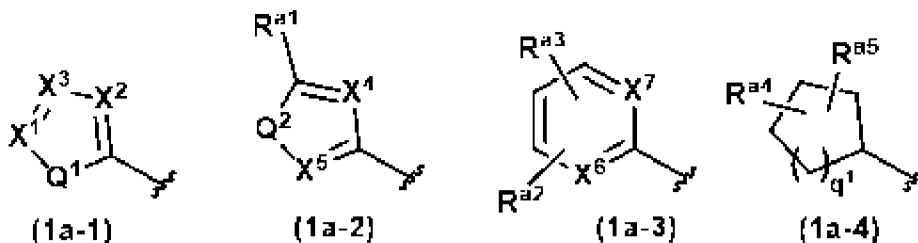
в кольце G, необязательный заместитель «необязательно замещенная C_{6-10} ароматическая карбоциклическая группа», «необязательно замещенная 5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа», «необязательно замещенная C_{3-6} насыщенная карбоциклическая группа» и «необязательно замещенная 4-10-членная насыщенная гетероциклическая группа» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере,

один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

(Пункт A4)

Соединение по любому из пунктов A1 - A3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

$X^1 - X^7$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}-$ или атом серы;

$R^{a1} - R^{a7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым) атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4}

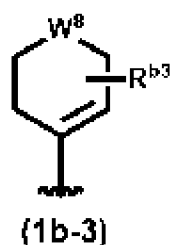
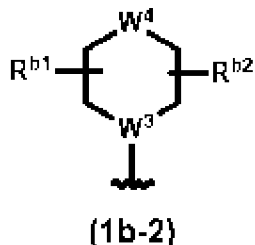
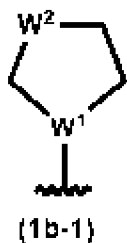
алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

q^1 равно целому числу 1 или 2.

(Пункт A5)

Соединение по любому из пунктов A1 - A4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-4):



где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

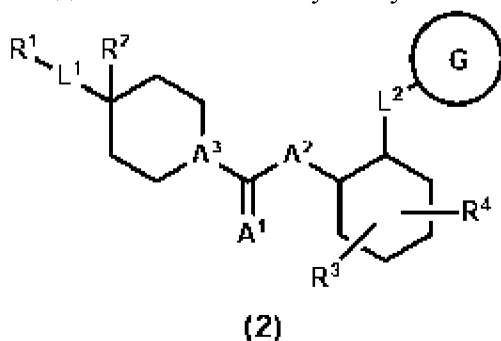
W^2 , W^4 и W^8 представляют собой NR^{b5} , атом кислорода или $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической

структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

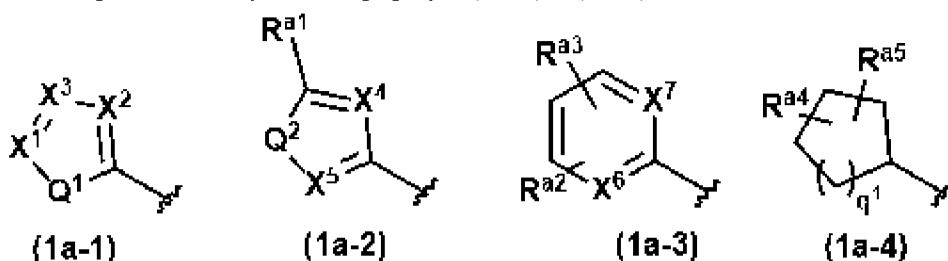
(Пункт А6)

Соединение по любому из пунктов А1 - А5 формулы (2):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

X^1 - X^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}-$ или атом серы;

R^{a1} - R^{a7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами

углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

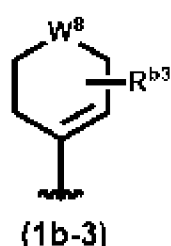
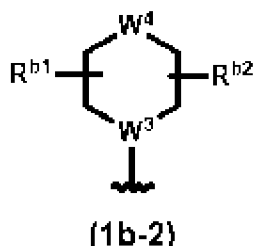
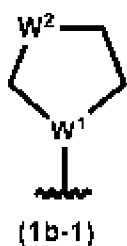
q^1 равно целому числу 1 или 2;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь, $-\text{CH}_2-$ или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, циано или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила); где R^3 и R^4 могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если R^3 и R^4 связаны с разными атомами углерода на кольце, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием конденсированного кольца или мостикового кольца;

Кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-4):



где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 , W^4 и W^8 представляют собой NR^{b5} , атом кислорода или $\text{CR}^{b6}\text{R}^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из

группы, состоящей из атома галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C₁₋₆ алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца;

A¹ представляет собой атом кислорода или атом серы;

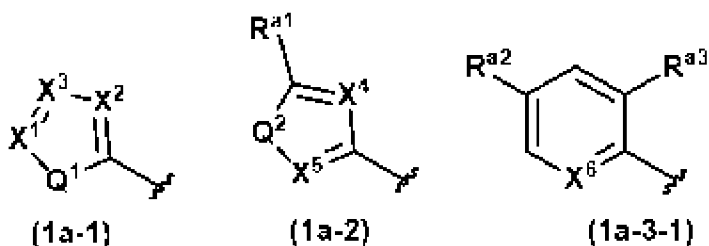
A² представляет собой атом кислорода или -NH-; и

A³ представляет собой -CH-, атом азота или атом углерода.

(Пункт A7)

Соединение по пункту A6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из следующих формул (1a-1), (1a-2) и (1a-3-1):



где

X¹ - X⁶ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6};

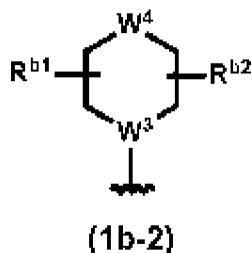
Q¹ и Q² представляют собой атом кислорода, -NR^{a7}- или атом серы; и

R^{a1} - R^{a3}, R^{a6} и R^{a7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6}, каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C₆₋₁₀ ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₁₋₄ алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₃₋₇ циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), циано, C₁₋₄ алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₃₋₇ циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где если X¹ и X³ оба представляют собой CR^{a6}, два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X¹, X² и X³.

(Пункт A8)

Соединение по пунктам A6 или A7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Кольцо G выбрано из следующих (1b-1), (1b-2) и (1b-4):



где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

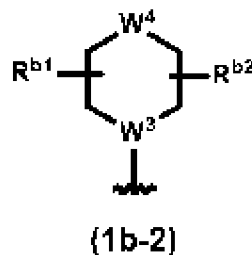
W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

(Пункт A9)

Соединение по любому из пунктов A6 - A8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Кольцо G выбрано из следующих (1b-1) и (1b-2):



где

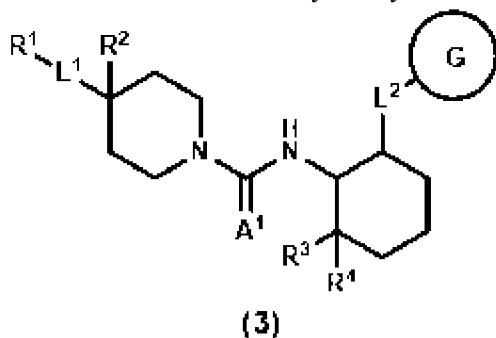
W^1 и W^3 представляют собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

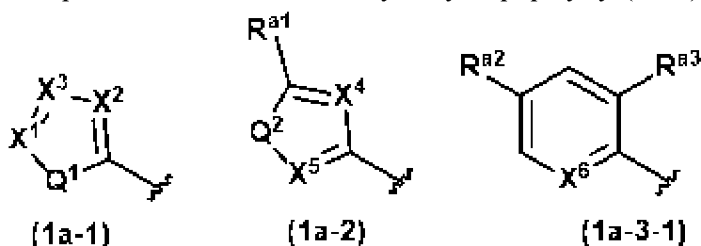
(Пункт A10)

Соединение по любому из пунктов A1 - A9 формулы (3):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую формулу (1a-1), (1a-2) или (1a-3-1):



где

X^1 - X^6 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода или атом серы;

R^{a1} - R^{a3} и R^{a6} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена,

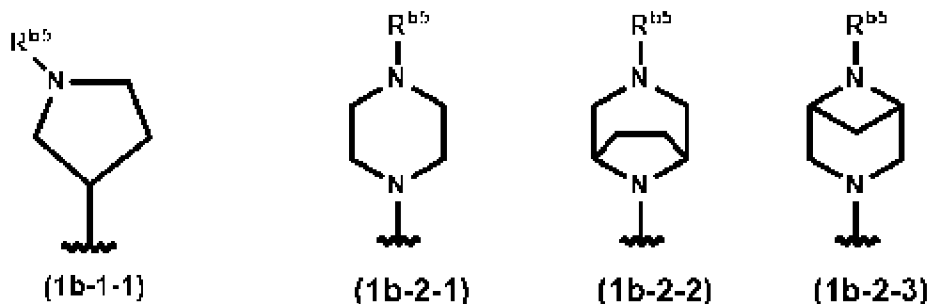
гидроксигруппы и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом галогена;

Кольцо G представляет собой следующую (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2) или (1b-2-3):



где

R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы.

(Пункт A11)

Соединение по любому из пунктов A4 - A10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой формулу (1a-2), и

R^{a1} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила).

(Пункт A12)

Соединение по пункту A10 или A11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой формулу (1a-2) и X^4 и X^5 оба представляют собой атом азота.

(Пункт A13)

Соединение по любому из пунктов A10 - A12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1), и

R^{b5} представляет собой C_{1-4} алкил, который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена.

(Пункт A14)

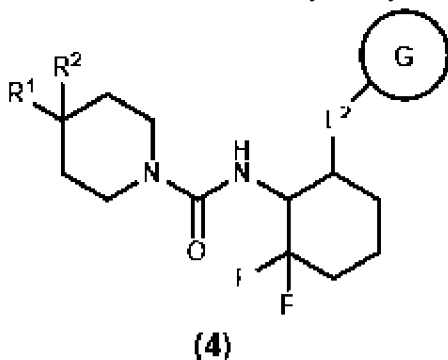
Соединение по любому из пунктов A10 - A12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси.

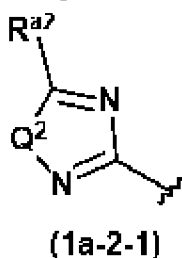
(Пункт A15)

Соединение по любому из пунктов A1 - A12 формулы (4):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую (1a-2-1):



где

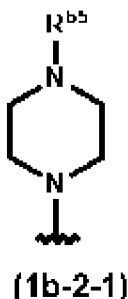
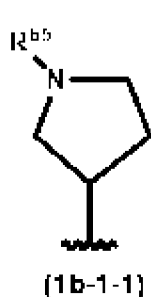
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

R^{a2} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4}

алкокси) или циклоалкоксигруппу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси);

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил;

кольцо G представляет собой следующую (1b-1-1) или (1b-2-1):



где

R^{b5} представляет собой C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила; и

L^2 представляет собой одинарную связь или атом кислорода.

(Пункт A16)

Соединение по пункту A15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R^2 представляет собой метильную группу.

(Пункт A17)

Соединение по пункту A15 или A16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} циклопропильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R^2 представляет собой метильную группу.

(Пункт A18)

Соединение по любому из пунктов A15 - A17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

R^{b8} представляет собой изопропильную группу.

(Пункт A19)

Соединение по любому из пунктов A15 - A17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1),

R^{b5} представляет собой изопропильную группу, и

L^2 представляет собой атом кислорода.

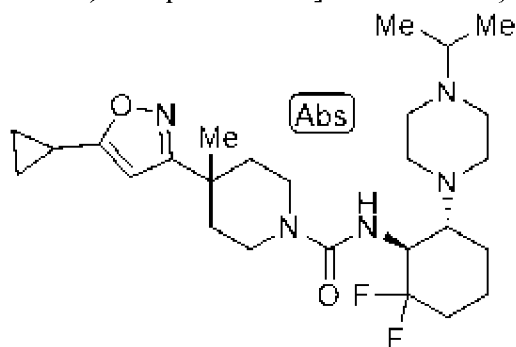
(Пункт A20)

Соединение по любому из пунктов A15 - A19 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q² представляет собой атом кислорода.

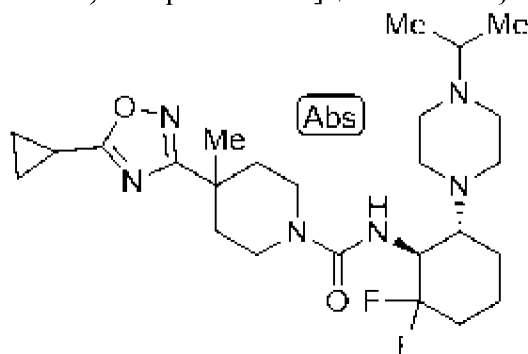
(Пункт A21)

Соединение по пункту A1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

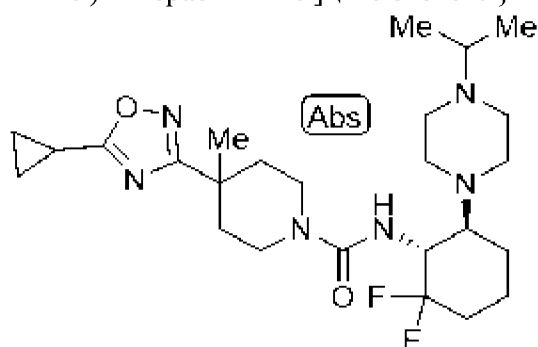
Пример 22: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



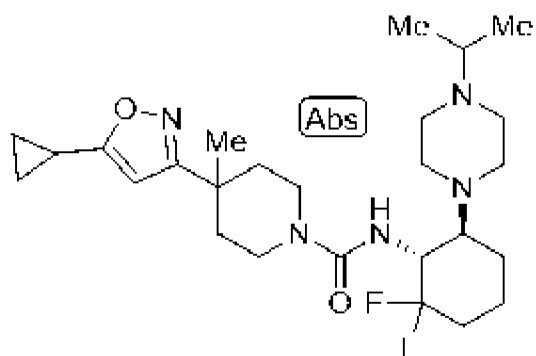
Пример 23: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



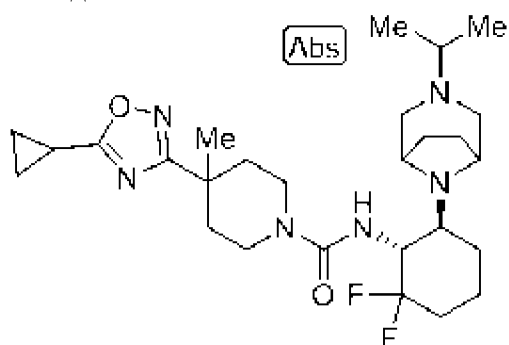
Пример 24: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



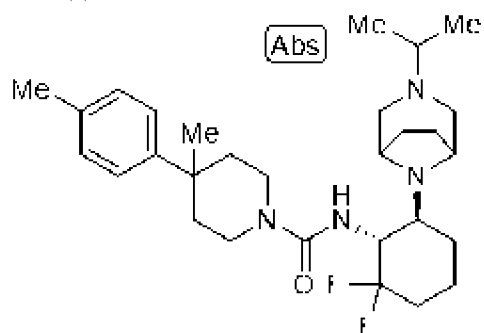
Пример 25: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



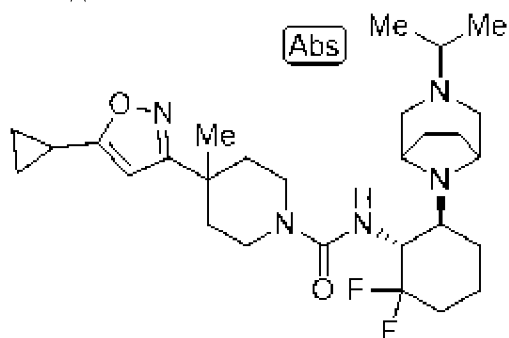
Пример 62: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



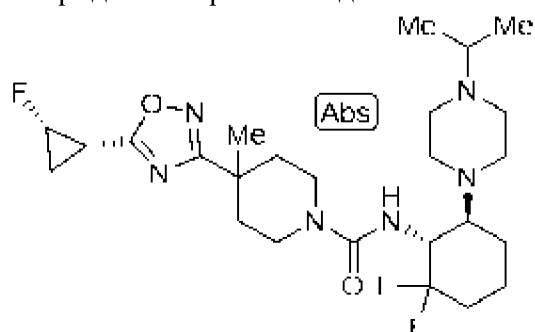
Пример 63: N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид



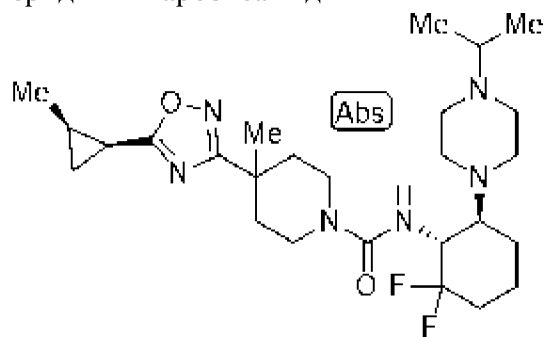
Пример 65: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



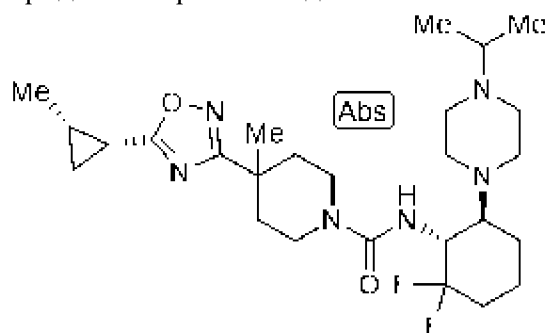
Пример 66: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-флюороциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



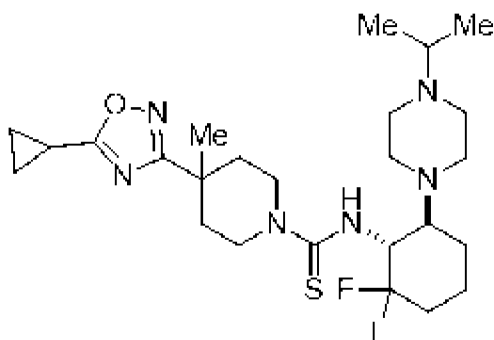
Пример 68: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1S,2R)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид



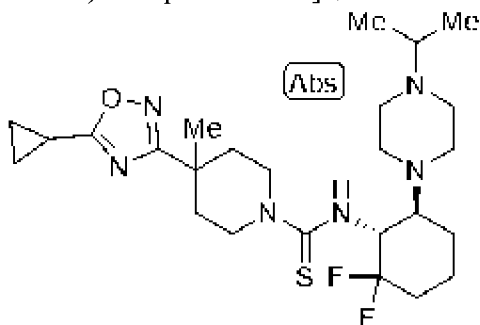
Пример 69: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид



Пример 79: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карботиоамид



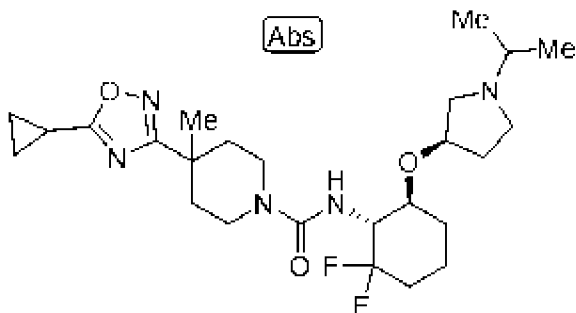
Пример 80: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил)-4-метилпиперидин-1-карботиоамид.



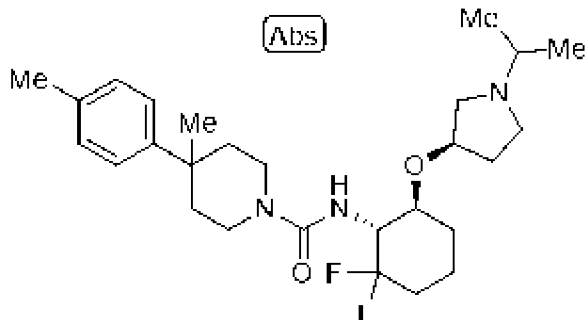
(Пункт A22)

Соединение по пункту A1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

Пример 64: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

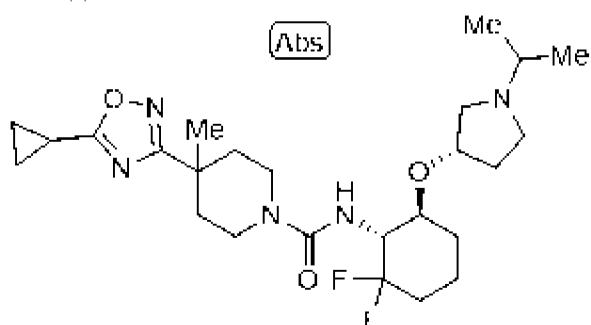


Пример 67: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

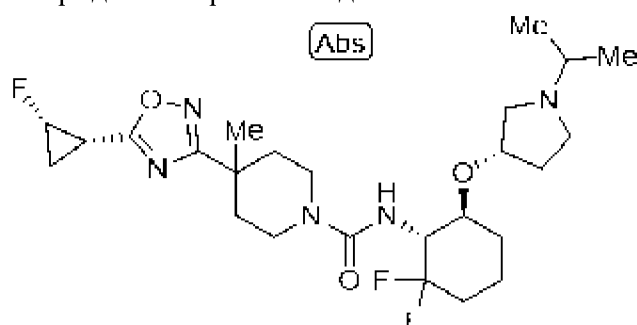


Пример 71: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-

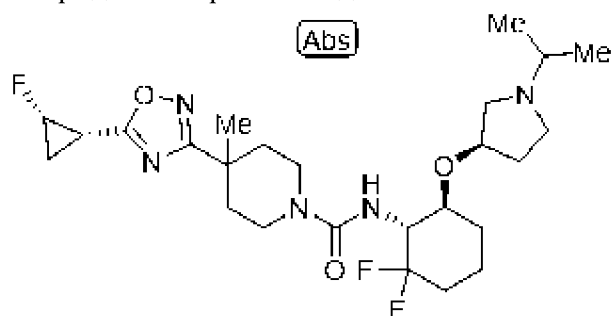
{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



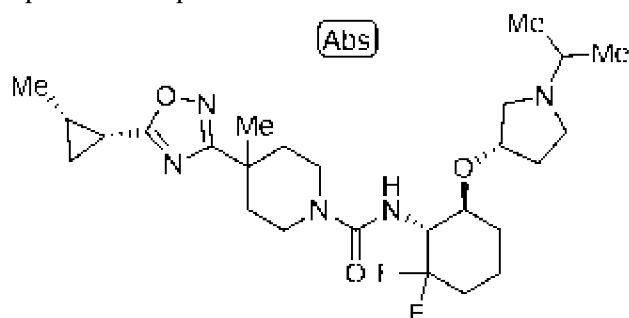
Пример 72: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



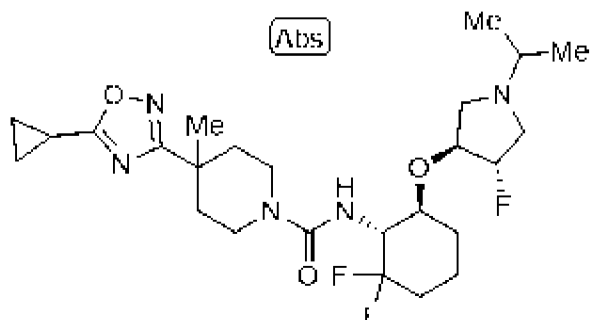
Пример 73: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



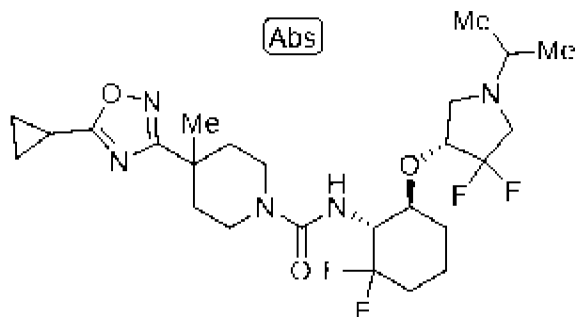
Пример 74: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



Пример 75: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{{[(3S,4S)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 76: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-{{[(3R)-4,4-дифтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.



(Пункт A23)

Лекарственное средство для лечения заболевания, связанного с рецептором орексина, содержащее соединение по любому из пунктов A1 - A22 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт A24)

Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии с симптомами, подобными нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, синдрома гиперсомнии, связанного с дневной гиперсомнией (например, синдрома Клейна-Левина, большой депрессии, сопровождающейся гиперсомнией, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Мебиуса, гиповентиляционного синдрома, болезни Нимана-Пика типа C, ушиба головного мозга, инфаркта головного мозга, опухоли головного мозга, мышечной дистрофии, рассеянного склероза, острого диссеминированного энцефаломиелита, синдрома Гийена-Барре, энцефалита Расмуссена, энцефалопатии Вернике, лимбического энцефалита, энцефалопатии Хашимото), комы, потери сознания, ожирения (например, злокачественного тучноклеточного заболевания, внешнего ожирения, гиперинсулинового ожирения, гиперплазматического ожирения, гипотизарного ожирения,

гипоплазматического ожирения, гипотиреоидного ожирения, гипоталамического ожирения, симптоматического ожирения, детского ожирения, ожирения верхней части тела, алиментарного ожирения, гонадного ожирения, системного мастоцитоза, первичного ожирения, центрального ожирения), синдрома резистентности к инсулину, болезни Альцгеймера, нарушения сознания, такого как кома, побочного эффекта или осложнения, вызванного анестезией, нарушения сна, проблемы со сном, бессонницы, прерывистого сна, ночного миоклонуса, прерывания сна в фазе быстрого сна, синдрома смены часовых поясов, синдрома смены часовых поясов, нарушения сна у рабочих, работающих посменно, диссомнии, ночных кошмаров, депрессии, большой депрессии, лунатизма, энуреза, нарушения сна, синдрома заката Альцгеймера, заболевания, связанного с циркадным ритмом, фибромиалгии, состояния, связанного с ухудшением качества сна, булимии, обсессивного расстройства пищевого поведения, заболеваний, связанных с ожирением, гипертонии, диабета, повышенного уровня инсулина в плазме/резистентности к инсулину, гиперлипемии, гиперлипидемии, рака эндометрия, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ во сне, холелитиаза, желчекаменной болезни, болезни сердца, нарушения сердечного ритма, аритмии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти, поликистоза яичников, краниофарингиомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Фрелиха, дефицита гормона роста, карликовости в варианте нормы, синдрома Тернера, детей, страдающих от острого лимфобластного лейкоза, синдрома Х, нарушения репродуктивных гормонов, снижения фертильности, бесплодия, гипогонадизма у мужчин, нарушений половой/репродуктивной функции, таких как гирсутизм у женщин, пороков развития плода, связанных с ожирением матери, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, такого как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдрома гиповентиляции при ожирении (синдрома Пиквика), респираторного заболевания, такого как респираторный дистресс, воспаления, такого как сосудистое системное воспаление, артериосклероза, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, боли в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагры, рака почки, вторичных рисков ожирения, таких как риск гипертрофии левого желудочка, мигрени, головной боли, невропатической боли, болезни Паркинсона, психоза, шизофрении, покраснения лица, ночного пота, заболеваний гениталий/мочевыделительной системы, заболеваний, связанных с половой функцией или способностью к деторождению, дистимического расстройства, биполярного расстройства, биполярного расстройства I, биполярного расстройства II, циклотимического расстройства, острого стрессового расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, панической атаки, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, тревожного расстройства разлуки, социальной фобии, тревожного расстройства, острого неврологического и психиатрического расстройства, нарушений, таких как церебральная недостаточность, развившаяся после операции по

шунтированию сердца или трансплантации сердца, инсульта, ишемического инсульта, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нерва, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, повреждения глаз, ретинопатии, когнитивных нарушений, мышечного спазма, тремора, эпилепсии, нарушения, связанного с мышечным спазмом, делирия, амнестического нарушения, возрастного снижения когнитивных функций, шизоаффективного расстройства, паранойи, наркомании, двигательного расстройства, синдрома хронической усталости, утомляемости, медикаментозного паркинсонического синдрома, синдрома Жиля де ла Туретта, хореи, миоклонуса, тика, синдрома беспокойных ног, дистонии, дискинезии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства поведения, недержания мочи, абстинентного синдрома, невралгии тройничного нерва, потери гемоглобина, шума в ушах, повреждения нерва, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рвоты, отека мозга, боли, боли в костях, артралгии, зубной боли, катаплексии или черепно-мозговой травмы, включающее соединение по любому из пунктов A1 - A22 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт A25)

Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, включающее соединение по любому из пунктов A1 - A22 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт A26)

Способ лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов A1 - A22 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

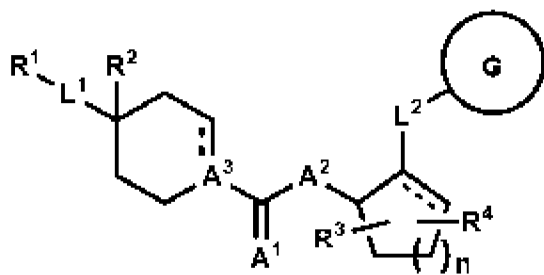
(Пункт A27)

Применение соединения по любому из пунктов A1 - A22 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви.

Настоящее изобретение также может быть показано следующим образом.

(Пункт 1)

Соединение формулы (1):



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль

где

R^1 представляет собой optionally замещенную C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу, optionally замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, optionally замещенную C_{3-6} насыщенную карбоциклическую группу, optionally замещенную 4-10-членную насыщенную гетероциклическую группу или циано;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь, метилен (который может быть optionally замещен одинаковыми или разными одним или несколькими C_{1-4} алкилом), $-NR^8-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S-$ или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, циано или optionally замещенную C_{1-4} алкилом; или

если L^1 представляет собой одинарную связь, R^1 и R^2 могут быть объединены вместе в виде спиро кольца с образованием optionally замещенного C_{3-6} насыщенного углеродного кольца или optionally замещенного 4-10-членного насыщенного гетерокольца;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, $-(C=O)NR^5R^6$, карбоксигруппу, $-(C=O)O-R^7$, optionally замещенный C_{1-4} алкил или optionally замещенный C_{1-4} алкокси, где R^3 и R^4 могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или

если R^3 и R^4 связаны с разными атомами углерода кольца, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием конденсированного кольца или мостикового кольца;

$R^5 - R^7$ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или optionally замещенный C_{1-4} алкил;

R^8 каждый независимо представляет собой атом водорода или optionally замещенную C_{1-4} алкил;

n равно целому числу 1, 2, 3 или 4;

кольцо G представляет собой optionally замещенную C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу, optionally замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, optionally замещенную C_{3-6} насыщенную карбоциклическую группу или optionally замещенную 4-10-членную насыщенную

гетероциклическую группу;

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы;

A^2 представляет собой атом кислорода или $-NR^8$;

A^3 представляет собой $-CH-$, атом азота или атом углерода; и

связь, сопровождаемая пунктирной линией, каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь.

(Пункт 2)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

в $R^2 - R^8$, необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкила» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы и C_{3-7} циклоалкила; и необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_{3-7} циклоалкилом), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкилом) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими

заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

в кольце G, необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппы или C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

(Пункт 3)

Соединение по пункту 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

в $R^2 - R^7$, необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкила» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила;

в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере,

один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкилами) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

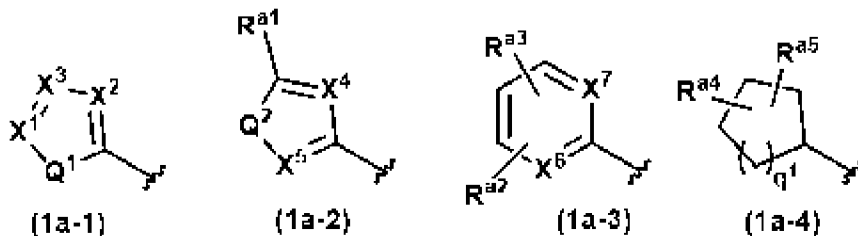
в кольцо G, необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппы или C_{3-7} циклоалкила) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной

из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

(Пункт 4)

Соединение по любому из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

$X^1 - X^7$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}-$ или атом серы;

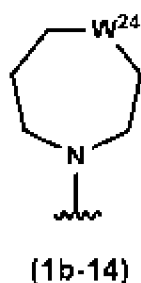
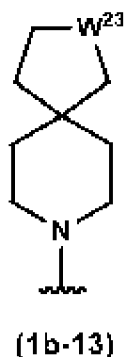
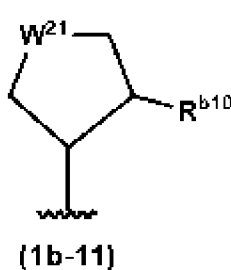
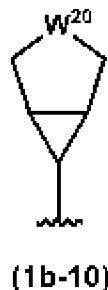
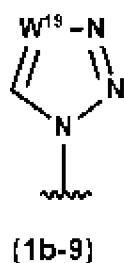
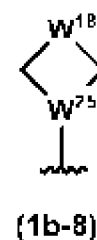
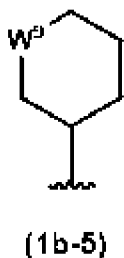
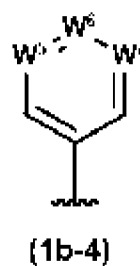
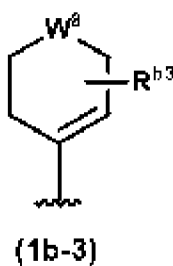
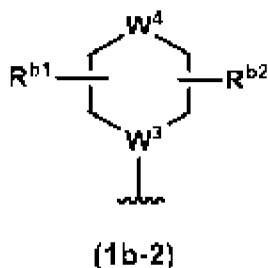
$R^{a1} - R^{a7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым) атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и когда X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

q^1 равно целому числу 1 или 2.

(Пункт 5)

Соединение по любому из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-14):



где

$W^1, W^3, W^5, W^6, W^7, W^{11}, W^{12}, W^{13}, W^{15}, W^{16}, W^{17}, W^{19}$ и W^{25} каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ,

$W^2, W^4, W^8, W^9, W^{10}, W^{14}, W^{18}, W^{20}, W^{21}, W^{22}, W^{23}$ и W^{24} представляет собой NR^{b5} , атом кислорода или $CR^{b6}R^{b7}$,

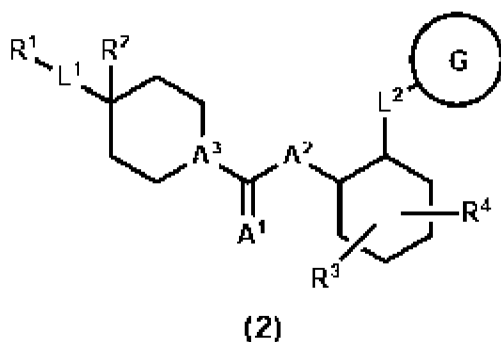
$R^{b1} - R^{b7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, $-N(R^{b8})R^{b9}$, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{3-7} циклоалкила, который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила (указанный C_{1-4} алкил может быть замещен атомом галогена) и C_{1-4} алкокси), C_{6-10}

ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца; и

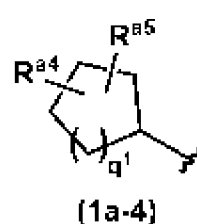
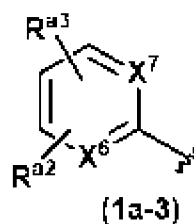
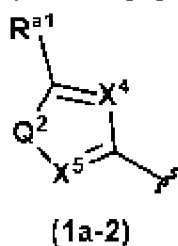
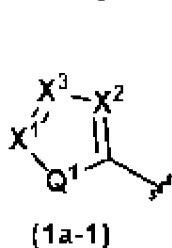
R^{b8} и R^{b9} каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила (указанный C_{1-4} алкил может быть замещен атомом галогена) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); или R^{b8} и R^{b9} могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием 3-7-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла.

(Пункт 6)

Соединение по любому из пунктов 1-5 формулы (2):



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

$X^1 - X^7$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}$ - или атом серы;

$R^{a1} - R^{a7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

q^1 равно целому числу 1 или 2;

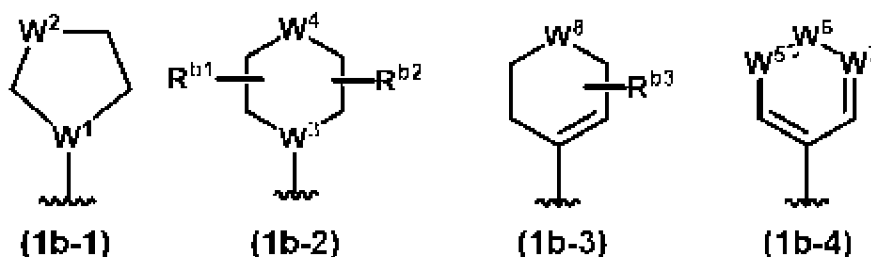
L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь, $-CH_2-$ или атом

кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, гидроксигруппы, атом галогена, циано или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила); где R^3 и R^4 могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если R^3 и R^4 связаны с разными атомами углерода на кольце, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием конденсированного кольца или мостикового кольца;

кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-4):



где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 , W^4 и W^8 представляют собой NR^{b5} , атом кислорода или $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца;

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы;

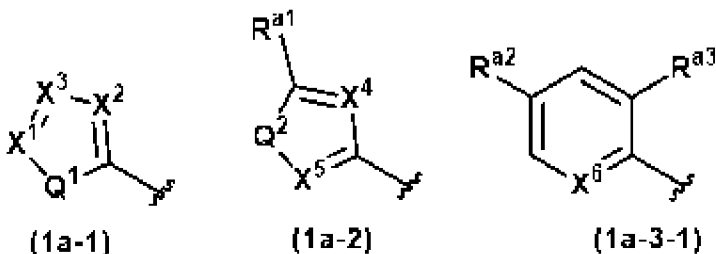
A^2 представляет собой атом кислорода или $-NH-$; и

A^3 представляет собой $-CH-$, атом азота или атом углерода.

(Пункт 7)

Соединение по пункту 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из следующих формул (1a-1), (1a-2) и (1a-3-1):



где

$X^1 - X^6$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}-$ или атом серы; и

$R^{a1} - R^{a3}$, R^{a6} и R^{a7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 .

[0045]

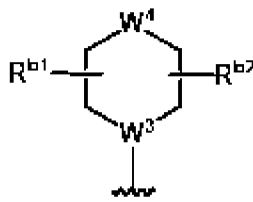
(Пункт 8)

Соединение по пунктам 6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

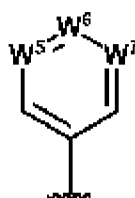
кольцо G выбрано из следующих (1b-1), (1b-2) и (1b-4):



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

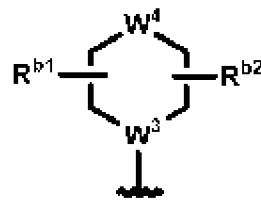
(Пункт 9)

Соединение по любому из пунктов 6-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G выбрано из следующих (1b-1) и (1b-2):



(1b-1)



(1b-2)

где

W^1 и W^3 представляют собой атом азота или CR^{b4} ;

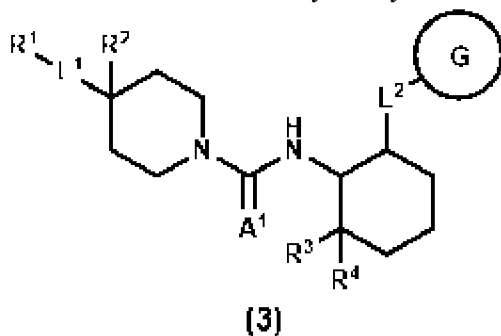
W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил

(который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

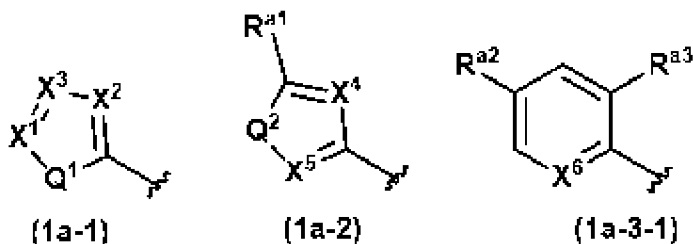
(Пункт 10)

Соединение по любому из пунктов 1-9 формулы (3):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую формулу (1a-1), (1a-2) или (1a-3-1):



где

$X^1 - X^6$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода или атом серы;

$R^{a1} - R^{a3}$ и R^{a6} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно

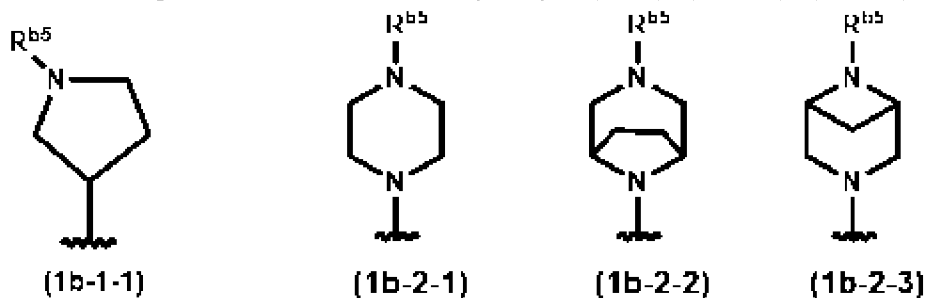
замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом галогена;

кольцо G представляет собой следующую (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2) или (1b-2-3):



где

R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы.

(Пункт 11)

Соединение по любому из пунктов 4-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой формулу (1a-2), и

R^{a1} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила).

(Пункт 12)

Соединение по пункту 10-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой формулу (1a-2) и

X^4 и X^5 оба представляют собой атом азота.

(Пункт 13)

Соединение по любому из пунктов 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1), и

R^{b5} представляет собой C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена.

(Пункт 14)

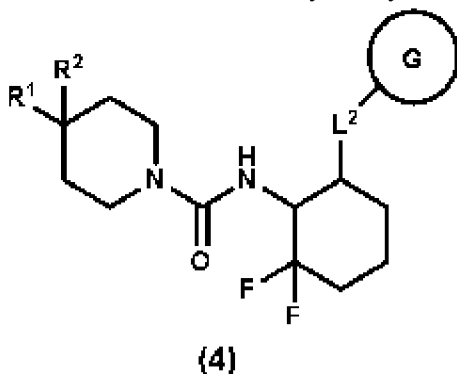
Соединение по любому из пунктов 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси.

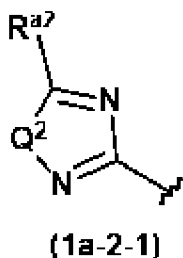
(Пункт 15)

Соединение по любому из пунктов 1-12 формулы (4):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую (1a-2-1):



где

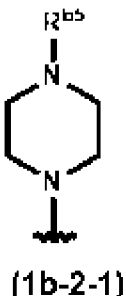
Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

R^{a2} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими

заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси) или циклоалкоксигруппу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси);

R² представляет собой C₁₋₄ алкил;

кольцо G представляет собой следующую (1b-1-1) или (1b-2-1):



где

R^{b5} представляет собой C₁₋₄ алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₄ алкокси; и

L² представляет собой одинарную связь или атом кислорода.

(Пункт 16)

Соединение по пункту 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} представляет собой C₃₋₇ циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R² представляет собой метильную группу.

(Пункт 17)

Соединение по пункту 15 или 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} представляет собой циклопропильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R² представляет собой метильную группу.

(Пункт 18)

Соединение по любому из пунктов 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

R^{b5} представляет собой изопропильную группу.

(Пункт 19)

Соединение по любому из пунктов 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1), и

R^{b5} представляет собой изобутильную группу.

(Пункт 20)

Соединение по любому из пунктов 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1),

R^{b5} представляет собой изопропильную группу, и

L^2 представляет собой атом кислорода.

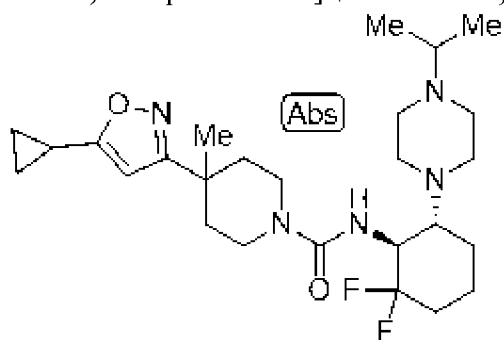
(Пункт 21)

Соединение по любому из пунктов 15-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

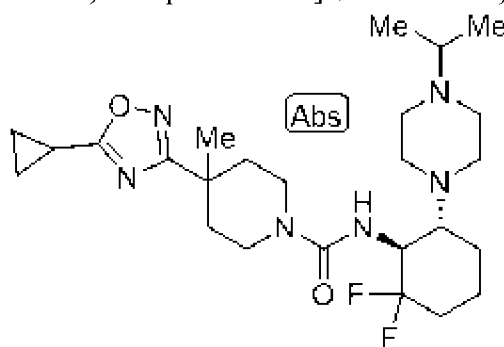
(Пункт 22)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

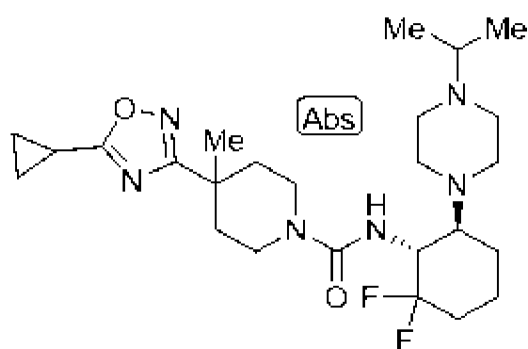
Пример 22: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



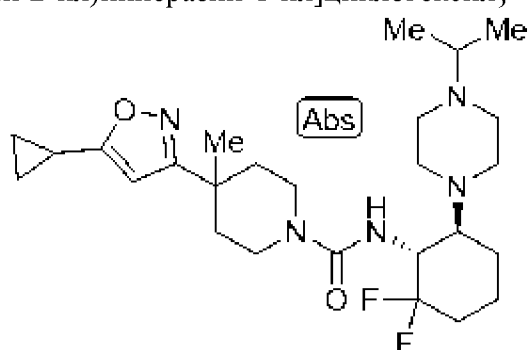
Пример 23: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



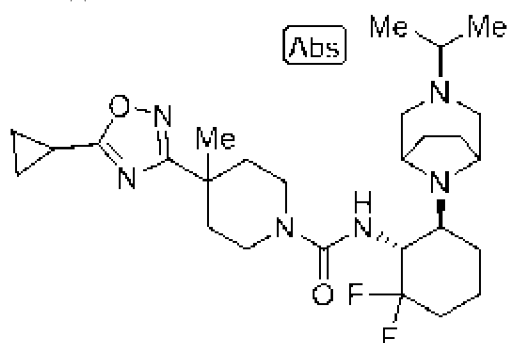
Пример 24: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



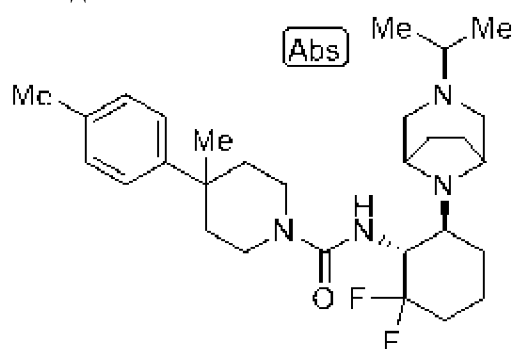
Пример 25: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 62: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

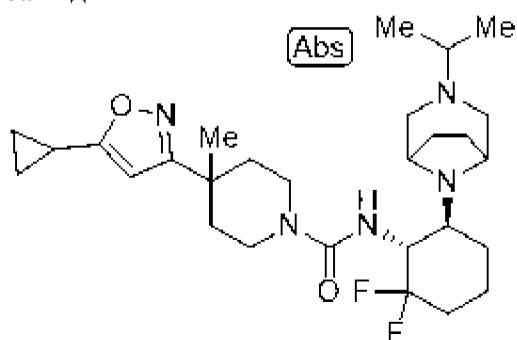


Пример 63: N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

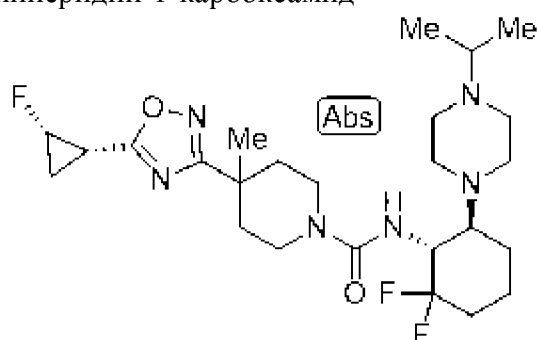


Пример 65: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

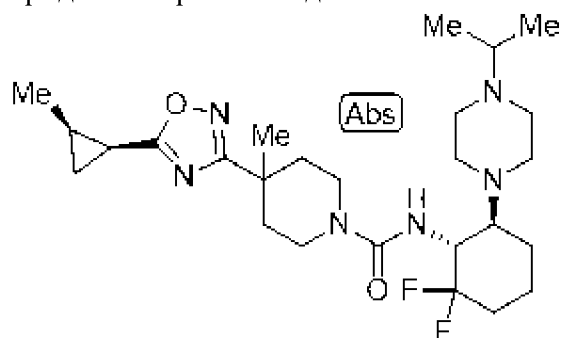
(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



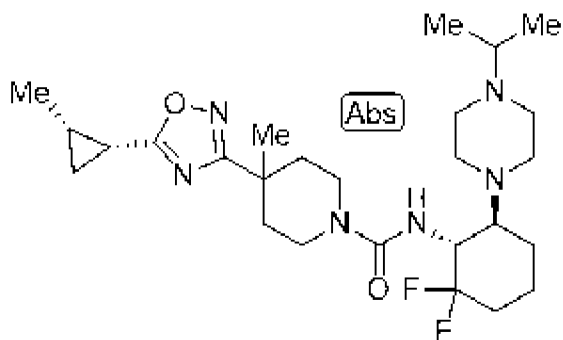
Пример 66: N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



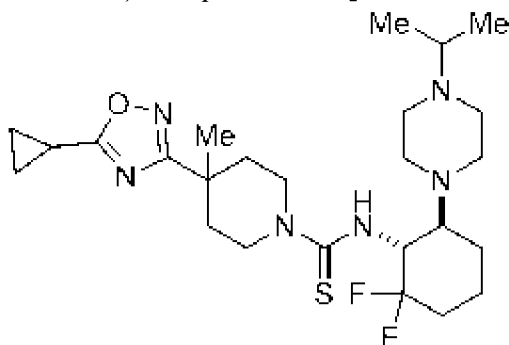
Пример 68: N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1S,2R)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



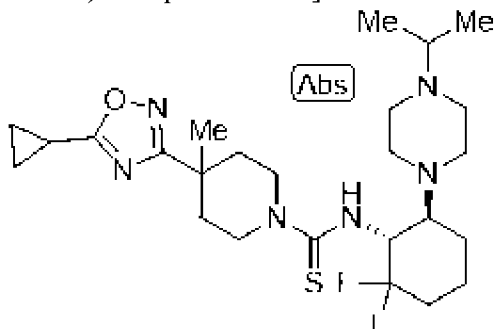
Пример 69: N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



Пример 79: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карботиоамид



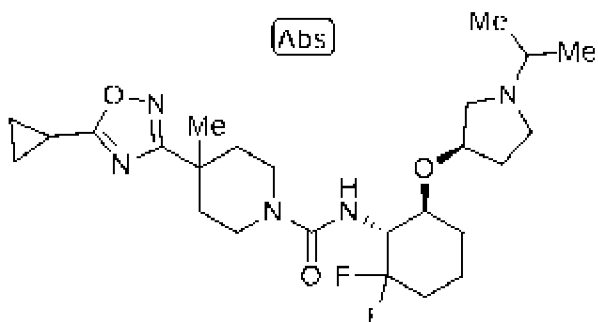
Пример 80: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карботиоамид.



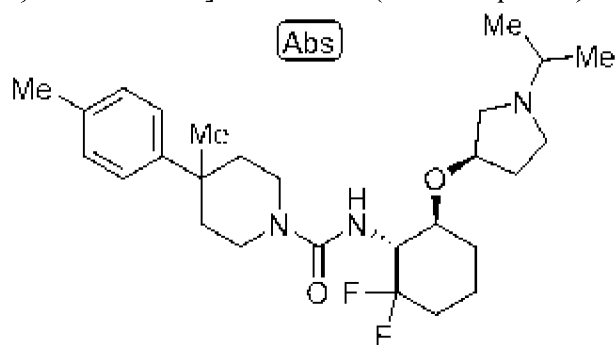
(Пункт 23)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

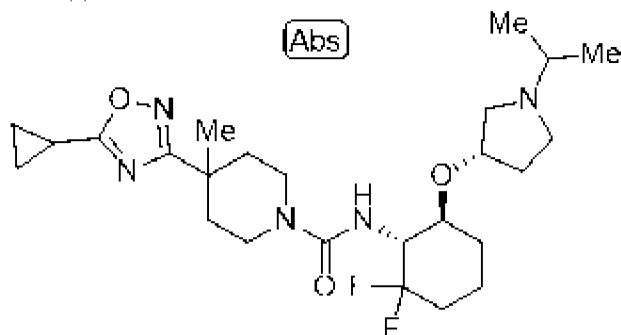
Пример 64: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[4-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



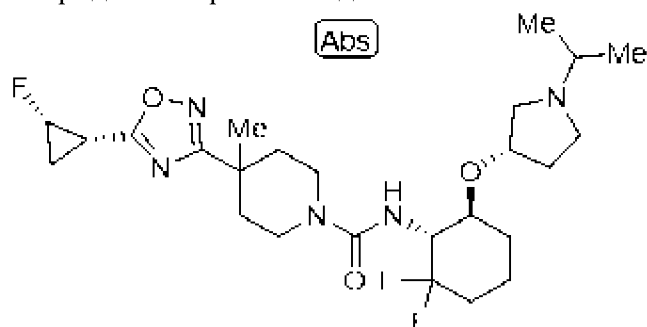
Пример 67: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид



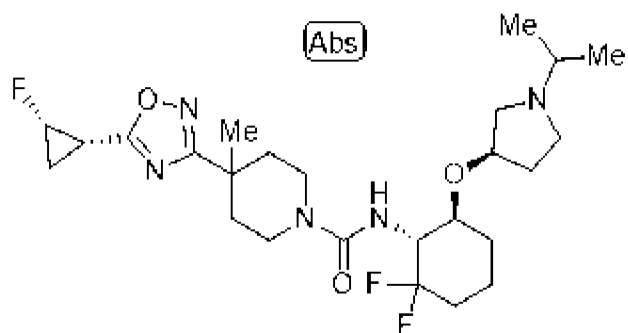
Пример 71: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



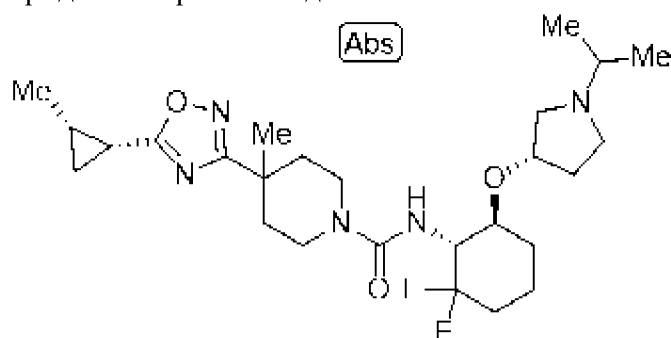
Пример 72: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



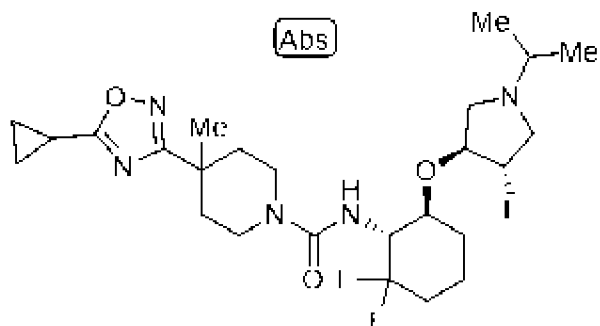
Пример 73: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



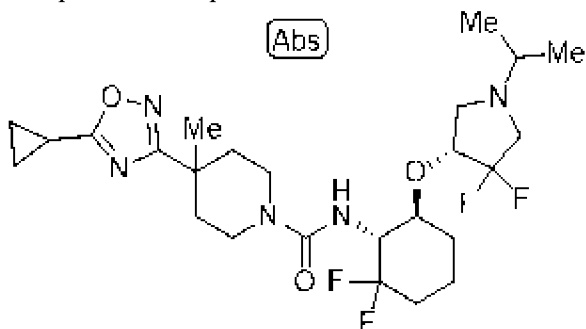
Пример 74: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



Пример 75: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

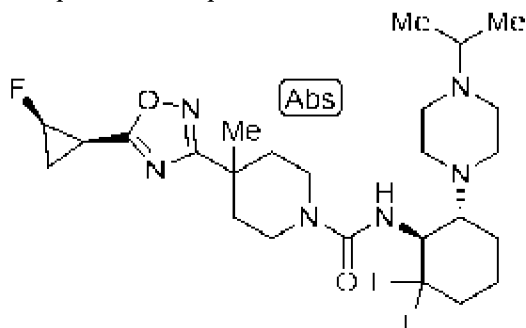


Пример 76: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-дифтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

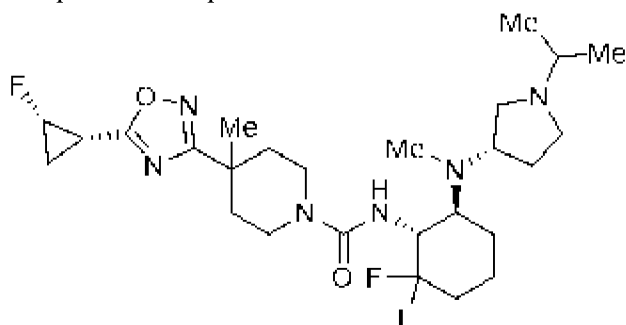


Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

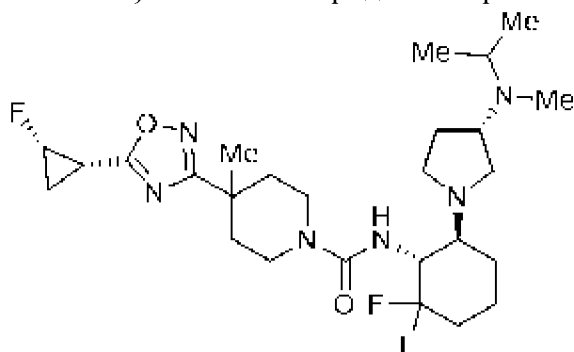
Пример 82: N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



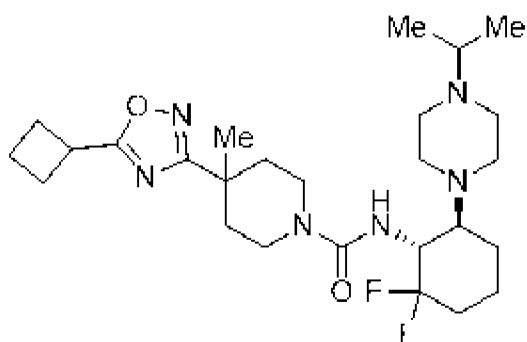
Пример 95: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{метил[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



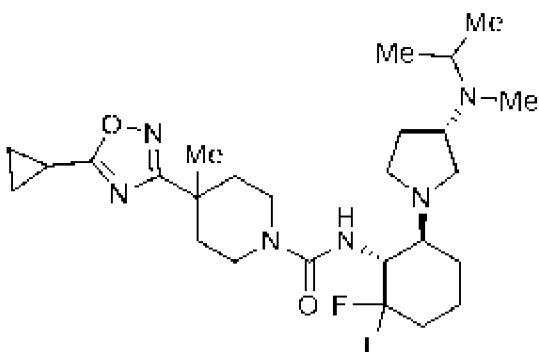
Пример 96: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



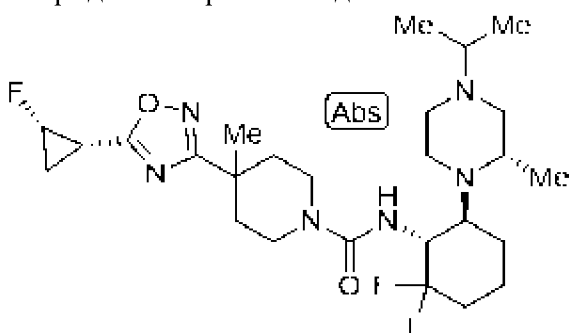
Пример 97: 4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



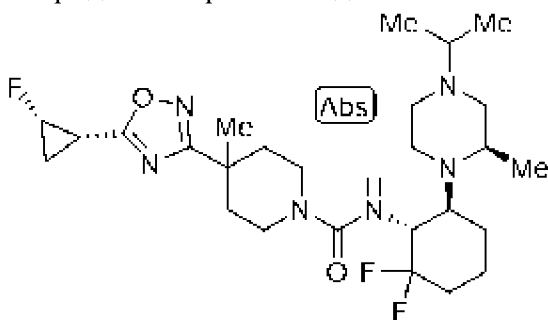
Пример 99: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 110: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2S)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

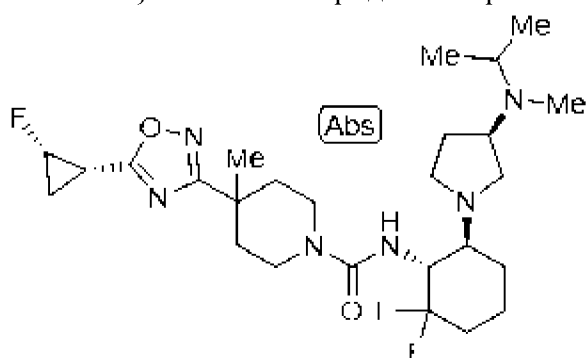


Пример 111: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2R)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

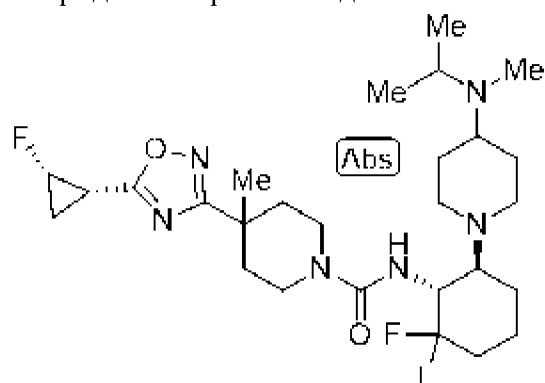


Пример 112: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-3-[метил(пропан-2-

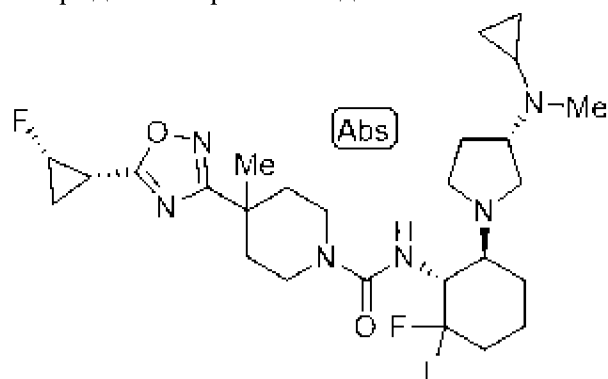
ил)амино]пирролидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



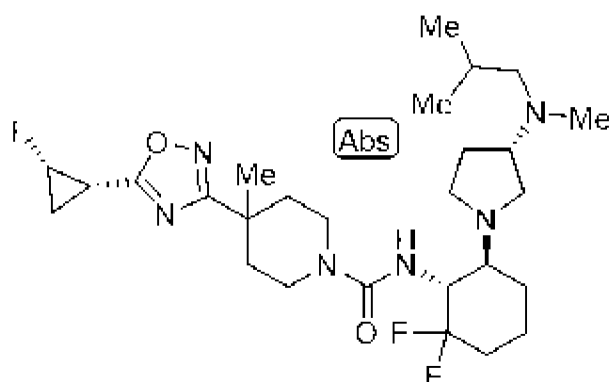
Пример 114: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил} циклогексил)-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



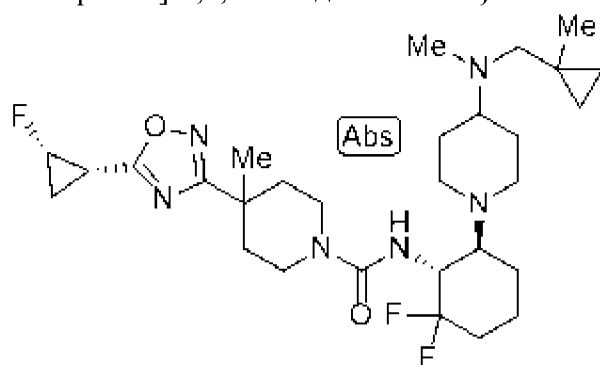
Пример 115: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[циклопропил(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



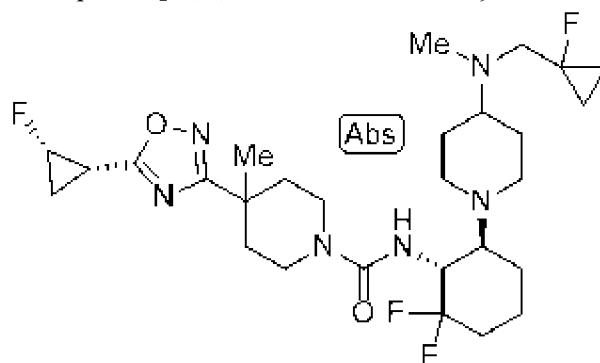
Пример 128: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(2-метилпропил)амино]пирролидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



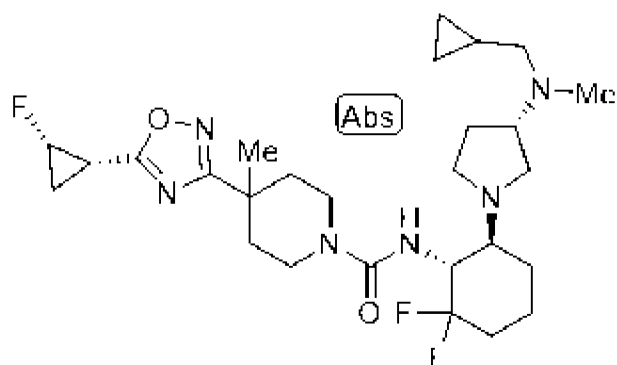
Пример 134: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{метил[(1-метилциклопропил)метил]амино} пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



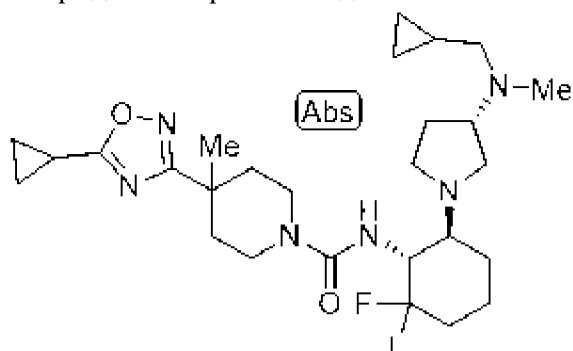
Пример 136: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{[(1-фторциклопропил)метил](метил)амино} пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



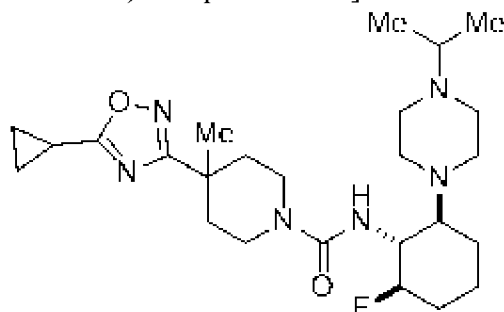
Пример 137: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



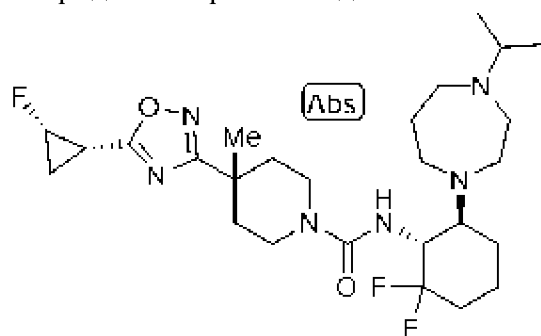
Пример 138: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 139: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,2R,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

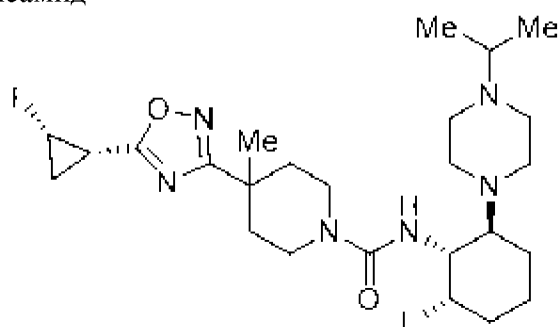


Пример 152: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

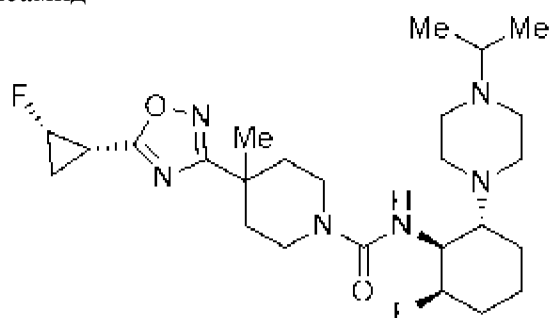


Пример 156-A: 4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-

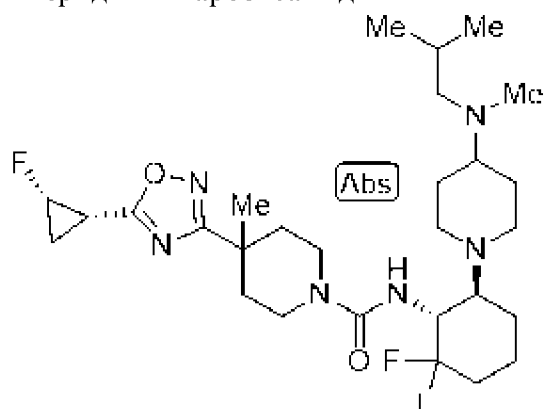
{(1R,2S,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



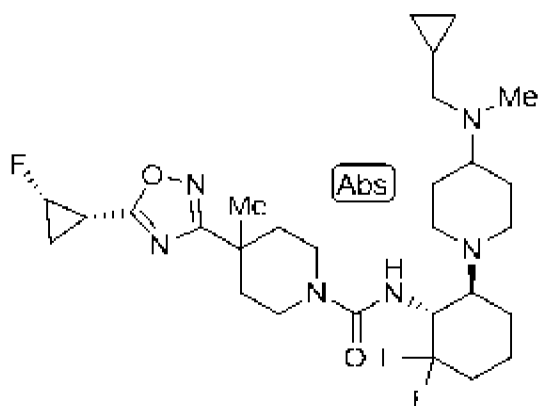
Пример 156-B: 4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-{(1S,2R,6R)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



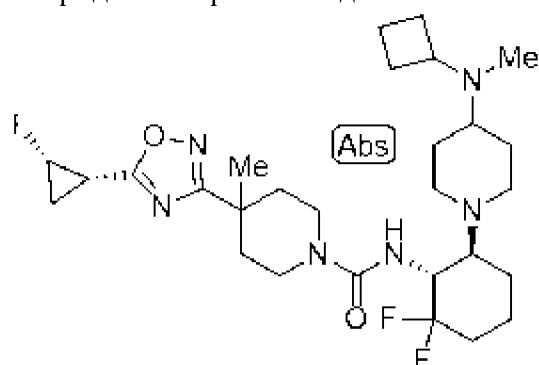
Пример 157: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(2-метилпропил)амино]пиперидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



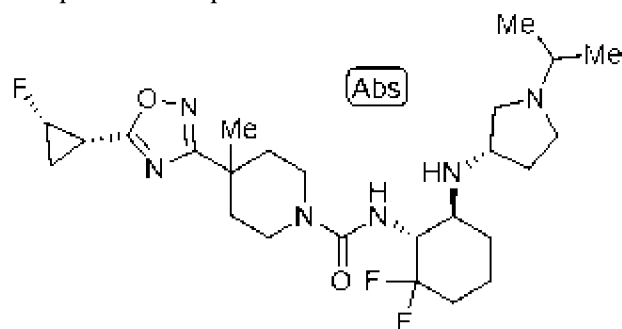
Пример 158: N-[(1R,6S)-6-{4-[(циклопропилметил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 159: N-[(1R,6S)-6-{4-[циклобутил(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



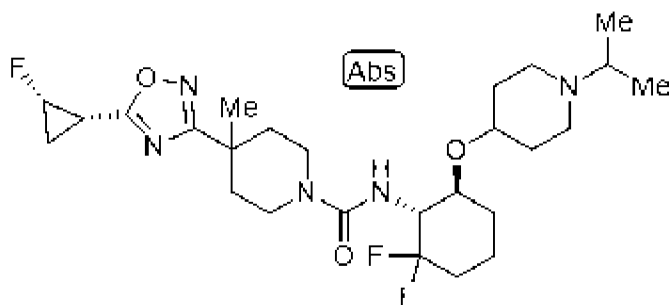
Пример 161: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



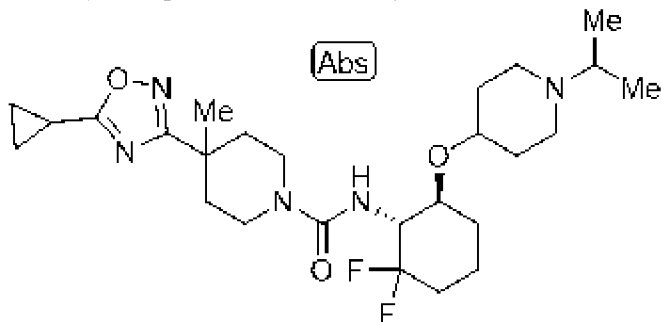
(Пункт 25)

Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

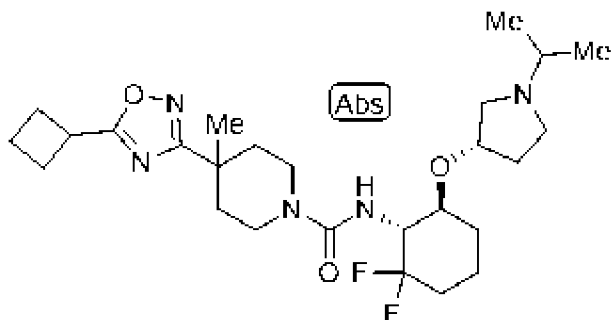
Пример 83: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



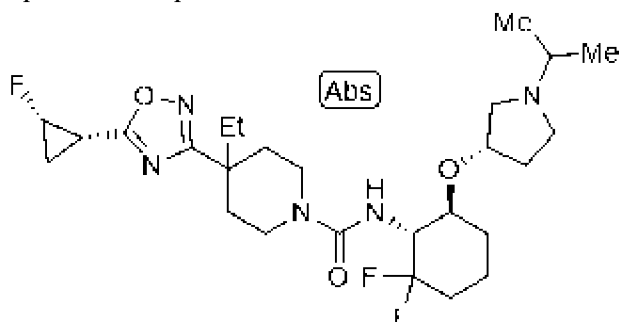
Пример 84: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



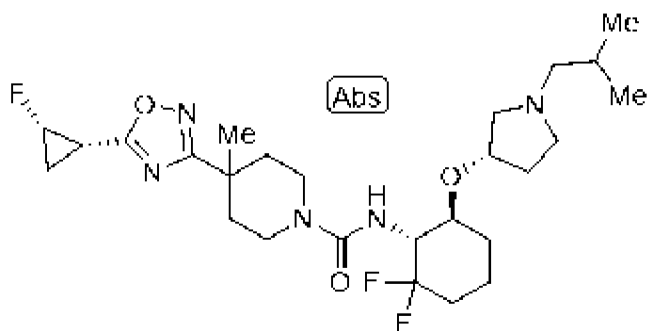
Пример 102: 4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



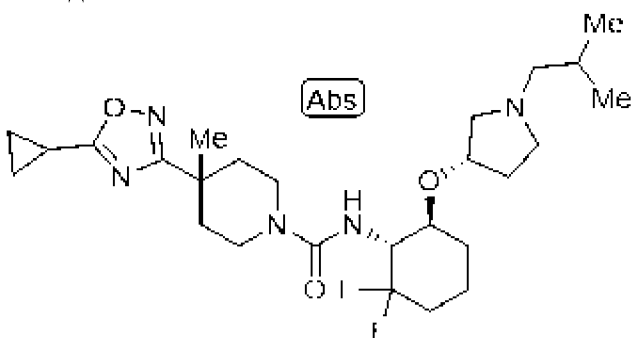
Пример 103: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-этил-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид



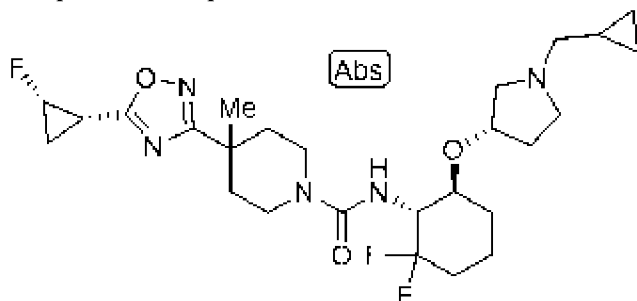
Пример 107: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



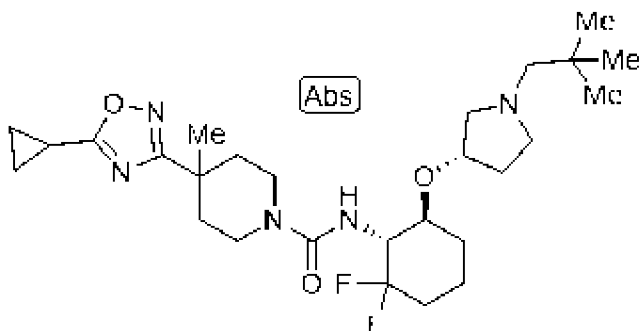
Пример 116: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[[(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 118: N-[(1R,6S)-6-[[[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

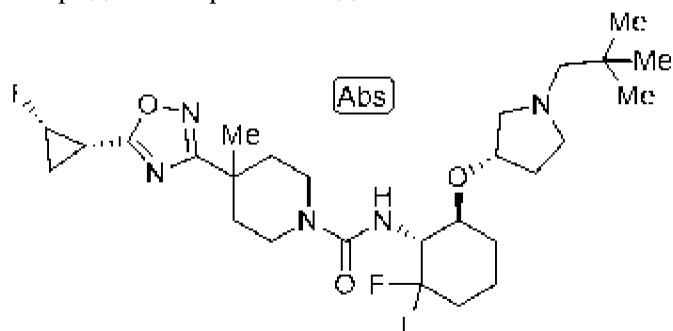


Пример 119: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-[[[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

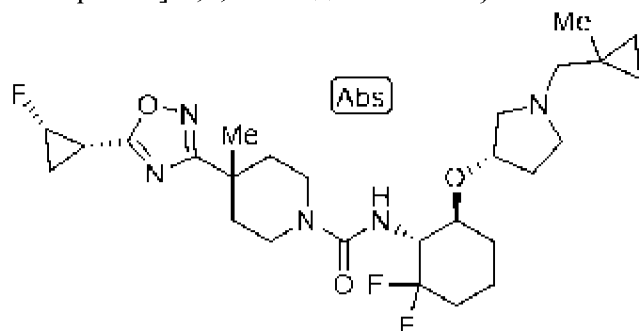


Пример 120: N-[(1R,6S)-6-[[[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

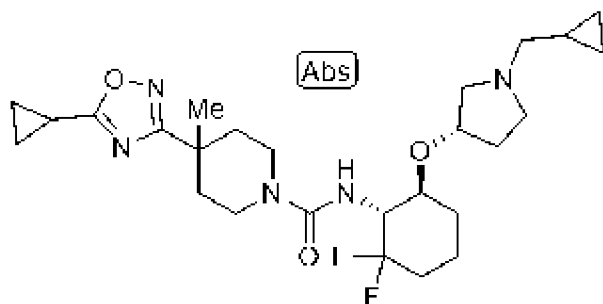
метилпиперидин-1-карбоксамид



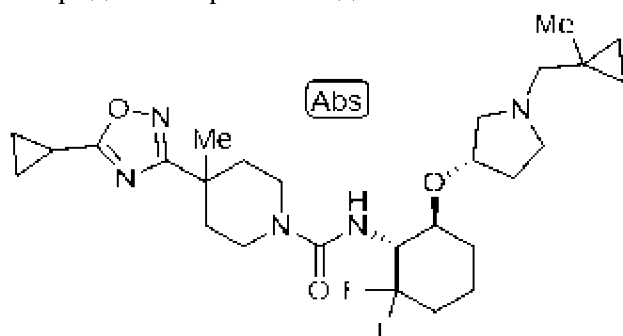
Пример 121: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-((3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 122: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

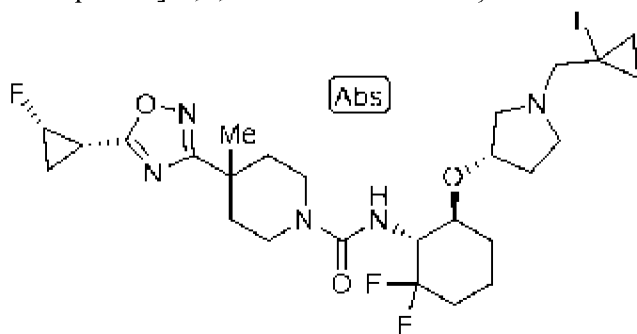


Пример 126: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-((3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

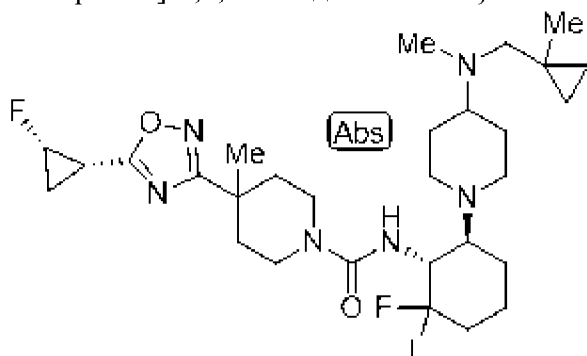


Пример 133: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-((3S)-1-[(1-

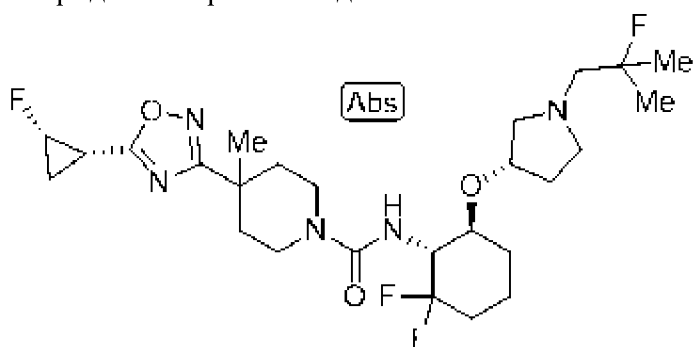
фторциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 134: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{метил[(1-метилциклопропил)метил]амино}пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Пример 143: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-фтор-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.



(Пункт 26)

Лекарственное средство для лечения заболевания, связанного с рецептором орексина, содержащее соединение по любому из пунктов 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт 27)

Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии с симптомами, подобными нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, синдрома гиперсомнии, связанного с дневной гиперсомнией

(например, синдрома Клейна-Левина, большой депрессии, сопровождающейся гиперсомнией, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Мебиуса, гиповентиляционного синдрома, болезни Нимана-Пика типа С, ушиба головного мозга, инфаркта головного мозга, опухоли головного мозга, мышечной дистрофии, рассеянного склероза, острого диссеминированного энцефаломиелита, синдрома Гийена-Барре, энцефалита Расмуссена, энцефалопатии Вернике, лимбического энцефалита, энцефалопатии Хашимото), комы, потери сознания, ожирения (например, злокачественного тучноклеточного заболевания, внешнего ожирения, гиперинсулинового ожирения, гиперплазматического ожирения, гипоталамического ожирения, гипоплазматического ожирения, гипотиреоидного ожирения, гипоталамического ожирения, симптоматического ожирения, детского ожирения, ожирения верхней части тела, алиментарного ожирения, гонадного ожирения, системного мастоцитоза, первичного ожирения, центрального ожирения), синдрома резистентности к инсулину, болезни Альцгеймера, нарушения сознания, такого как кома, побочного эффекта или осложнения, вызванного анестезией, нарушения сна, проблемы со сном, бессонницы, прерывистого сна, ночного миоклонуса, прерывания сна в фазе быстрого сна, синдрома смены часовых поясов, синдрома смены часовых поясов, нарушения сна у рабочих, работающих посменно, диссомнии, ночных кошмаров, депрессии, большой депрессии, лунатизма, энуреза, нарушения сна, синдрома заката Альцгеймера, заболевания, связанного с циркадным ритмом, фибромиалгии, состояния, связанного с ухудшением качества сна, булимии, обсессивного расстройства пищевого поведения, заболеваний, связанных с ожирением, гипертонии, диабета, повышенного уровня инсулина в плазме/резистентности к инсулину, гиперлипемии, гиперлипидемии, рака эндометрия, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ во сне, холелитиаза, желчекаменной болезни, болезни сердца, нарушения сердечного ритма, аритмии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти, поликистоза яичников, краниофарингиомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Фрелиха, дефицита гормона роста, карликовости в варианте нормы, синдрома Тернера, детей, страдающих от острого лимфобластного лейкоза, синдрома Х, нарушения репродуктивных гормонов, снижения фертильности, бесплодия, гипогонадизма у мужчин, нарушений половой/репродуктивной функции, таких как гирсутизм у женщин, пороков развития плода, связанных с ожирением матери, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, такого как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдрома гиповентиляции при ожирении (синдрома Пиквика), респираторного заболевания, такого как респираторный дистресс, воспаления, такого как сосудистое системное воспаление, артериосклероза, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, боли в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагры, рака почки, вторичных рисков ожирения, таких как риск гипертрофии левого желудочка, мигрени, головной боли,

невропатической боли, болезни Паркинсона, психоза, шизофрении, покраснения лица, ночного пота, заболеваний гениталий/мочевыделительной системы, заболеваний, связанных с половой функцией или способностью к деторождению, дистимического расстройства, биполярного расстройства, биполярного расстройства I, биполярного расстройства II, циклотимического расстройства, острого стрессового расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, панической атаки, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, тревожного расстройства разлуки, социальной фобии, тревожного расстройства, острого неврологического и психиатрического расстройства, нарушений, таких как церебральная недостаточность, развившаяся после операции по шунтированию сердца или трансплантации сердца, инсульта, ишемического инсульта, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии, остановки сердца, гипогликемического повреждения нерва, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, повреждения глаз, ретинопатии, когнитивных нарушений, мышечного спазма, тремора, эпилепсии, нарушения, связанного с мышечным спазмом, делирия, амнестического нарушения, возрастного снижения когнитивных функций, шизоаффективного расстройства, паранойи, наркомании, двигательного расстройства, синдрома хронической усталости, утомляемости, медикаментозного паркинсонического синдрома, синдрома Жиля де ла Туретта, хореи, миоклонуса, тика, синдрома беспокойных ног, дистонии, дискинезии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства поведения, недержания мочи, абстинентного синдрома, невралгии тройничного нерва, потери гемоглобина, шума в ушах, повреждения нерва, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рвоты, отека мозга, боли, боли в костях, артралгии, зубной боли, катаплексии или черепно-мозговой травмы, содержащее соединение по любому из пунктов 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт 28)

Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, содержащее соединение по любому из пунктов 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

(Пункт 29)

Способ лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

(Пункт 30)

Применение соединения по любому из пунктов 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Далее настоящее изобретение поясняется более подробно. В описании количество атомов углерода в определении «заместителей» может означать, например, «C₁₋₆». Конкретное определение «C₁₋₆ алкил» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. В настоящем описании, замещающая группа, которая не сопровождается словами «необязательно замещенный» или «замещенный», означает «не замещенную» группу заместителя. Например, «C₁₋₆ алкил» означает «не замещенный C₁₋₆ алкил».

Группы заместителей в настоящем описании иногда могут быть выражены без термина «группа». В случае, когда в определении групп заместителей используется термин «необязательно замещенный», количество групп заместителей не ограничено, пока замещения доступны, *т.е.* оно составляет одну или несколько. Это означает, что возможное количество групп заместителей представляет собой доступное для замещения количество атомов углерода или атомов углерода/азота в группе заместителя, которые приемлемы для замещения. Если не указано иное, определение каждой группы заместителя также распространяется на случай, когда группа заместителя частично включена в другую группу заместителя, или случай, когда группа заместителя присоединена к другой группе заместителя.

Если не указано иное, сайт связывания групп заместителей не ограничивается, пока сайт доступен для связывания.

«Галоген» включает, например, фтор, хлор, бром, йод и подобные. Предпочтительно, он представляет собой фтор или хлор.

«C₁₋₄ алкил» означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, и «C₁₋₆ алкил» означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. «C₁₋₄ алкил» включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и *трет*-бутил, и «C₁₋₆ алкил» включает, например, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил и их структурный изомер, помимо вышеуказанного C₁₋₄ алкила. Предпочтительные примеры «C₁₋₆ алкила» или «C₁₋₄ алкила» включают метил, этил, пропил и изопропил; более предпочтительно, метил и изопропил.

«C₁₋₆ алкилен» означает двухвалентную насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. «C₁₋₆ алкилен» предпочтительно, включает «C₁₋₄ алкилен», более предпочтительно «C₁₋₃ алкилен». «C₁₋₃ алкилен» включает, например, метилен, этилен, пропилен, триметилен и подобные. «C₁₋₄ алкилен» включает, например, бутилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен и подобные, помимо примеров, перечисленных в

упомянутом «C₁₋₄ алкилене». «C₁₋₆ алкилен» включает, например, пентилен, 1,1-диметилтриметилен, 1,2-диметилтриметилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен, гексилен и подобные, помимо примеров, перечисленных в упомянутом «C₁₋₄ алкилене».

«C₃₋₇ циклоалкил» означает неароматическую циклическую углеводородную группу (*т.е.* насыщенную углеводородную группу и частично ненасыщенную углеводородную группу), содержащую 3-7 атомов углерода, которая, предпочтительно, включает «C₃₋₆ циклоалкил». «C₃₋₇ циклоалкил» также включает мостиковый алкил. «C₃₋₁₀ циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептил.

«C₃₋₇ циклоалкил» также включает бициклическое конденсированное кольцо, в котором «C₃₋₇ циклоалкил» конденсирован с бензолом, или 5- или 6-членным кольцом, имеющим один гетероатом, выбранный из азота, серы или кислорода, или одинаковые или разные, и два или несколько (например, 2-4) его гетероатомов (например, «5- или 6-членный моноциклический гетероарил», упомянутый ниже, и 5- или 6-членное кольцо в «4-до 10-членном насыщенном гетероциклиле», упомянутый ниже).

«C₁₋₄ алкокси» означает оксигруппу, замещенную указанным выше «C₁₋₄ алкилом», и «C₁₋₆ алкокси» означает оксигруппу, замещенную указанным выше «C₁₋₆ алкилом». «C₁₋₄ алкокси» включает, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и *трет*-бутокси. Предпочтительно «C₁₋₄ алкокси» включает метокси, этокси и изопропокси.

«C₃₋₇ циклоалкокси» означает оксигруппу, замещенную указанным выше «C₃₋₇ циклоалкилом», которая, предпочтительно, включает «C₃₋₆ циклоалкокси». «C₃₋₇ циклоалкокси» включает, например, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси, и предпочтительно, циклогексилокси.

«C₆₋₁₀ ароматическая карбоциклильная группа» означает ароматическую углеводородную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода, которую также называют «C₆₋₁₀ арил». Более предпочтительно, она представляет собой фенил. «C₆₋₁₀ ароматическая карбоциклильная группа» включает, например, фенил, 1-нафтил и 2-нафтил.

«C₆₋₁₀ ароматическая карбоциклильная группа» также включает конденсированное кольцо, в котором «фенил» конденсирован с 5- или 6-членным кольцом, имеющим один гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, или одинаковых или разных, и двух или нескольких (например, 2-4) его гетероатомов (например, «5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклильную группу», упомянутую ниже, и 5- или 6-членное кольцо в «4-10-членном насыщенном гетероциклиле», упомянутое ниже), или 5-7-членное циклоалкильное кольцо (например, циклопентан, циклогексан и циклогептан).

«5-10-членная ароматическая гетероциклильная группа» означает 5-10-членную моно- или многочленную циклическую ароматическую группу, содержащую один гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, или одинаковых или разных, и двух или нескольких (например, 2-4) его гетероатомов, помимо атомов углерода в качестве

атомов кольца, предпочтительно «5- или 6-членную моноциклическую ароматическую гетероциклическую группу». «5- или 6-членная моноциклическая ароматическая гетероциклическая группа» означает 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую группу в составе «5-10-членной ароматической гетероциклической группы».

Мультициклическая ароматическая гетероциклическая группа в «5-10-членной ароматической гетероциклической группе» включает, например, конденсированное кольцо, в котором два одинаковых или разных моноциклических ароматических гетероцикла конденсированы, или моноциклический ароматический гетероцикл и ароматическое кольцо (например, бензол) или не ароматическое кольцо (например, циклогексан).

«5-10-членная ароматическая гетероциклическая группа» включает, например, пиразолил, имидазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил. Другой вариант осуществления предпочтительно включает бензофуранил, в котором сайт связывания находится на гетероарильном (фурановом) кольце, пиридил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил.

«C₃₋₆ насыщенное углеродное кольцо» означает моноциклическую насыщенную или частично ненасыщенную углеводородную группу, содержащую 3-6 атомов углерода. «C₃₋₆ насыщенное углеродное кольцо» включает, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен и циклогексадиен, и предпочтительно, циклопропан и циклобутан.

«4-10-членное насыщенное гетерокольцо» означает моноциклическое или бициклическое насыщенное гетерокольцо, состоящее из 4-10 атомов, которое имеет одинаковые или разные атомы и один или несколько (например, 2-4, предпочтительно, 2-3, более предпочтительно, 2) гетероатомов, выбранных из атома кислорода, атома азота и атома серы, помимо атомов углерода в качестве кольцевых атомов. Гетерокольцо может включать частично ненасыщенное, частично мостиковое и частично спирокольцо. Предпочтительным из них является 5- или 6-членное насыщенное гетерокольцо. Бициклическое насыщенное гетерокольцо также включает конденсированное кольцо моноциклического насыщенного гетерокольца и бензол или 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое гетерокольцо. И насыщенное гетерокольцо может дополнительно содержать один или два карбонила, тиокарбонила, сульфонила или сульфонила, то есть насыщенное гетерокольцо включает, например, циклическую группу, такую как лактам, тиолактам, лактон, тиолактон, циклический имид, циклический карбамат, и циклический тиокарбамат, в котором количество атомов, составляющих 4-10-членное кольцо (*m.e.* размер кольца), или количество гетероатомов, составляющих гетерокольцо, не включает атом кислорода в карбониле, сульфонила и сульфонила, и атом серы в тиокарбониле. «4-10-членное насыщенное гетерокольцо», предпочтительно, включает моноциклическое или бициклическое «4-8-членное насыщенное гетерокольцо», более предпочтительно, моноциклическое «4-6-членное насыщенное гетерокольцо», и еще более предпочтительно, моноциклическое «5- или 6-членное насыщенное гетерокольцо». «4-10-членное насыщенное гетерокольцо» включает, например, пиперазин, оксетанил,

азетидинил, пиранил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, гомопиперидинил, оксетанил, тиоморфолинил, диоксотiomорфолинил, гексаметиленолидинил, окситианизолидинил, имидазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидропиридинил, и предпочтительно, пиранил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. «Бициклическое насыщенное гетерокольцо» включает, например, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, дигидропуринил, дигидротиазолопиримидинил, дигидробензодиоксанил, изоиндолинил, индазолил, пирролопиридинил, тетрагидрохинолинил, декагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидроизохинолинил, тетрагидронафтиридинил и тетрагидропиридоазепинил.

«4-6-членная насыщенная гетероциклическая группа» означает одновалентный заместитель, полученный из «4-6-членного насыщенного гетерокольца», который принадлежит указанному выше «4-10-членному насыщенному гетерокольцу». Он предпочтительно включает азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил.

«3-7-членный азотсодержащий насыщенный гетероцикл», который образуется путем соединения R^{b8} и R^{b9} с атомом азота, к которому они присоединены, соответствует приведенному выше «4-10-членному насыщенному гетероциклу», в котором количество атомов, составляющих кольцо, составляет 3-7, и один атом азота включен в качестве атома, составляющего кольцо, помимо атомов углерода.

Соединение по настоящему изобретению включает различные его гидраты, сольваты и кристаллические полиморфы.

Соединение по настоящему изобретению может включать один или несколько атомов изотопа, таких как D, ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{35}S , ^{18}F и ^{125}I , путем замещения, и такое изотопно замещенное соединение также включено в состав соединения по настоящему изобретению.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» означает фармацевтически пригодную кислотно-аддитивную соль и фармацевтически пригодную основно-аддитивную соль. «Фармацевтически приемлемая соль» включает, но не ограничена ими, например, кислотно-аддитивную соль, такую как ацетат, пропионат, бутират, формиат, трифторацетат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, стеарат, сукцинат, этилсукцинат, малонат, лактобионат, глюконат, глюкогептонат, бензоат, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат), лаурилсульфат, малат, аскорбат, миндалят, сахарин, ксинафоат, памоат, циннамат, адипат, цистеин, N-ацетилцистеин, гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат, гидройодид, никотинат, оксалат, пикрат, тиоцианат, ундеканат, полиакрилат и карбоксивиниловый полимер; основно-аддитивную неорганическую соль, такую как соль лития, соль натрия, соль калия и соль кальция; основно-аддитивную органическую соль, такую как морфолин и пиперидин; аддитивную соль аминокислоты, такую как аспарат и глутамат.

Настоящие соединения можно вводить перорально или парентерально непосредственно или в виде подходящей дозированной формы, такой как лекарственный продукт, лекарственное средство и фармацевтическая композиция. Состав может включать, например, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкость, суспензию, инъекцию, пластырь, гелевый пластырь и подобные, но не ограничивается ими. Композиция может быть получена с фармацевтически приемлемыми добавками известными способами.

Добавки могут быть выбраны для любой цели, включая эксципиент, разрыхлитель, связующий агент, флюидизатор, смазывающий агент, покрывающий агент, солюбилизатор, солюбилизующий агент, загуститель, диспергатор, стабилизатор, подсластитель, вкусовую добавку и подобные. В частности, они включают, например, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк и подобные.

Доза настоящего соединения должна быть соответствующим образом определена в зависимости от субъекта-животного для введения, пути введения, заболевания-мишени и возраста, массы тела и состояния пациентов. Например, в случае перорального введения взрослому человеку можно вводить от 0,01 мг минимум до 10000 мг максимум в день в виде одной или нескольких частей.

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста в отношении рецептора орексина. Таким образом, соединение может быть лекарственным средством для профилактики или лечения заболевания, связанного с рецептором орексина. Заболевание включает, например, нарколепсию, идиопатическую гиперсомнию, гиперсомнию, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии с симптомами, подобными нарколепсии, гиперсомнию, связанную с болезнью Паркинсона, гиперсомнию, связанную с деменцией с тельцами Леви, синдром гиперсомнии, связанный с дневной гиперсомнией (например, синдром Клейна-Левина, большую депрессию, сопровождающуюся гиперсомнией, деменцию с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром Прадера-Вилли, синдром Мебиуса, гиповентиляционный синдром, болезнь Нимана-Пика типа C, ушиб головного мозга, инфаркт головного мозга, опухоль головного мозга, мышечную дистрофию, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, энцефалит Расмуссена, энцефалопатию Вернике, лимбический энцефалит, энцефалопатию Хашимото), кому, потерю сознания, ожирение (например, злокачественное тучноклеточное заболевание, внешнее ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гипофизарное ожирение, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, детское ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гонадное ожирение, системный мастоцитоз, первичное ожирение, центральное ожирение), синдром резистентности к инсулину, болезнь

Альцгеймера, нарушение сознания, такое как кома, побочный эффект или осложнение, вызванное анестезией, нарушение сна, проблема со сном, бессонница, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание сна в фазе быстрого сна, синдром смены часовых поясов, синдром смены часовых поясов, нарушение сна у рабочих, работающих посменно, диссомния, ночные кошмары, депрессия, большая депрессия, лунатизм, энурез, нарушение сна, синдром заката Альцгеймера, заболевание, связанное с циркадным ритмом, фибромиалгия, состояние, связанное с ухудшением качества сна, булимия, обсессивное расстройство пищевого поведения, заболевания, связанные с ожирением, гипертония, диабет, повышенный уровень инсулина в плазме/резистентность к инсулину, гиперлипемия, гиперлипидемия, рак эндометрия, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, холелетиаз, желчекаменная болезнь, болезнь сердца, нарушение сердечного ритма, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, внезапная смерть, поликистоз яичников, краниофарингиома, синдром Прадера-Вилли, синдром Фрелиха, дефицит гормона роста, карликовость в варианте нормы, синдром Тернера, дети, страдающие от острого лимфобластного лейкоза, синдром Х, нарушение репродуктивных гормонов, снижение фертильности, бесплодие, гипогонадизм у мужчин, нарушения половой/репродуктивной функции, такие как гирсутизм у женщин, пороки развития плода, связанные с ожирением матери, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, такое как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдром гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика), респираторное заболевание, такое как респираторный дистресс, воспаление, такое как сосудистое системное воспаление, атеросклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боли в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагру, рак почки, вторичные риски ожирения, такие как риск гипертрофии левого желудочка, мигрень, головную боль, невропатическую боль, болезнь Паркинсона, психоз, шизофрению, покраснение лица, ночной пот, заболевания гениталий/мочевыделительной системы, заболевания, связанные с половой функцией или способностью к деторождению, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, острое стрессовое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническую атаку, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство разлуки, социальную фобию, тревожное расстройство, острое неврологическое и психиатрическое расстройство, нарушения, такие как церебральная недостаточность, развившаяся после операции по шунтированию сердца или трансплантации сердца, инсульт, ишемический инсульт, церебральную ишемию, травму спинного мозга, травму головы, перинатальную гипоксию, остановку сердца, гипогликемическое повреждение нерва, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, повреждение глаз, ретинопатию, когнитивные нарушения, мышечный спазм, тремор, эпилепсию, нарушение, связанное с

мышечным спазмом, делирий, амнестическое нарушение, возрастное снижение когнитивных функций, шизоаффективное расстройство, паранойю, наркоманию, двигательное расстройство, синдром хронической усталости, утомляемость, медикаментозный паркинсонический синдром, синдром Жиля де ла Туретта, хорею, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног, дистонию, дискинезию, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройство поведения, недержание мочи, абстинентный синдром, невралгию тройничного нерва, потерю гемоглобина, шум в ушах, повреждение нерва, ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, рвоту, отек мозга, боль, боль в костях, артралгию, зубную боль, катаплексию или черепно-мозговую травму; и, предпочтительно, нарколепсию, идиопатическую гиперсомнию, гиперсомнию, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, включающий симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнию, связанную с болезнью Паркинсона, или гиперсомнию, связанную с деменцией с тельцами Леви.

Далее способы получения соединения по настоящему изобретению формулы (1) проиллюстрированы вместе с примерами, но способы по настоящему изобретению не должны ограничиваться примерами.

Процесс получения

Соединение по настоящему изобретению может быть синтезировано в соответствии с каждым способом получения, показанным ниже, или его комбинацией с известным способом синтеза.

Каждое соединение на следующих схемах может существовать в виде его соли, где соль включает, например, «фармацевтически приемлемую соль», упомянутую выше. Следующие схемы описаны только в качестве примеров, таким образом, возможно также необязательно получить настоящее соединение с помощью другого процесса, основанного на знаниях специалиста в области синтетической органической химии.

В каждом способе получения, описанном ниже, защитные группы могут использоваться по мере необходимости, даже если использование защитных групп не указано явно. И защитные группы могут быть удалены после завершения реакции или проведения ряда реакций для получения желаемого соединения.

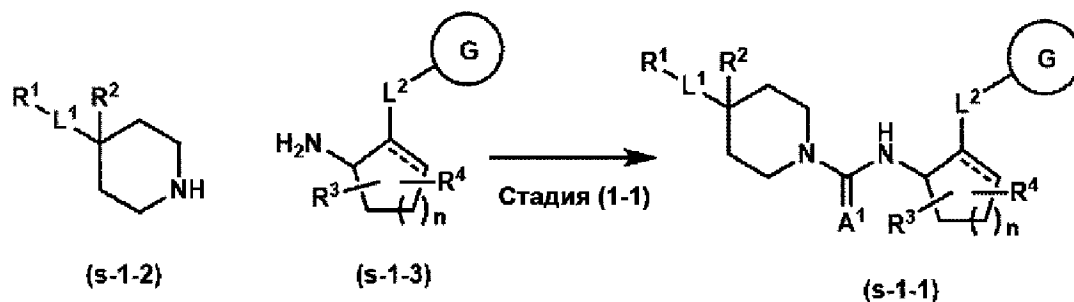
В качестве таких защитных групп можно использовать, например, общие защитные группы, описанные в *T. W. Greene, and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)*, и подобные. Примеры аминоксигматных групп включают, например, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, п-толуолсульфонил, о-нитробензолсульфонил, тетрагидропиранил и подобные; примеры гидроксигматных групп включают, например, триалкилсилил, ацетил, бензил, тетрагидропиранил, метоксиметил и подобные; примеры альдегидигматных групп включают, например, диалкилацеталь, циклический алкилацеталь и подобные; и примеры карбоксигматных групп включают, например, трет-бутиловый эфир, ортоэфир, амид и подобные.

Введение и удаление защитных групп можно осуществить общепринятым в

синтетической органической химии способом (например, см. T. W. Greene, and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)), или аналогичный способ.

Способ получения 1:

В соединениях формулы (1) или их фармацевтически приемлемой соли, соединение формулы (s-1-1) или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы (1), где A^3 представляет собой атом азота, может быть получено например, с помощью следующего способа.



где $R^1 - R^4$, L^1 , L^2 , n , кольцо G , A^1 и связь, сопровождаемая пунктирной линией, такие, как определены в пункте 1.

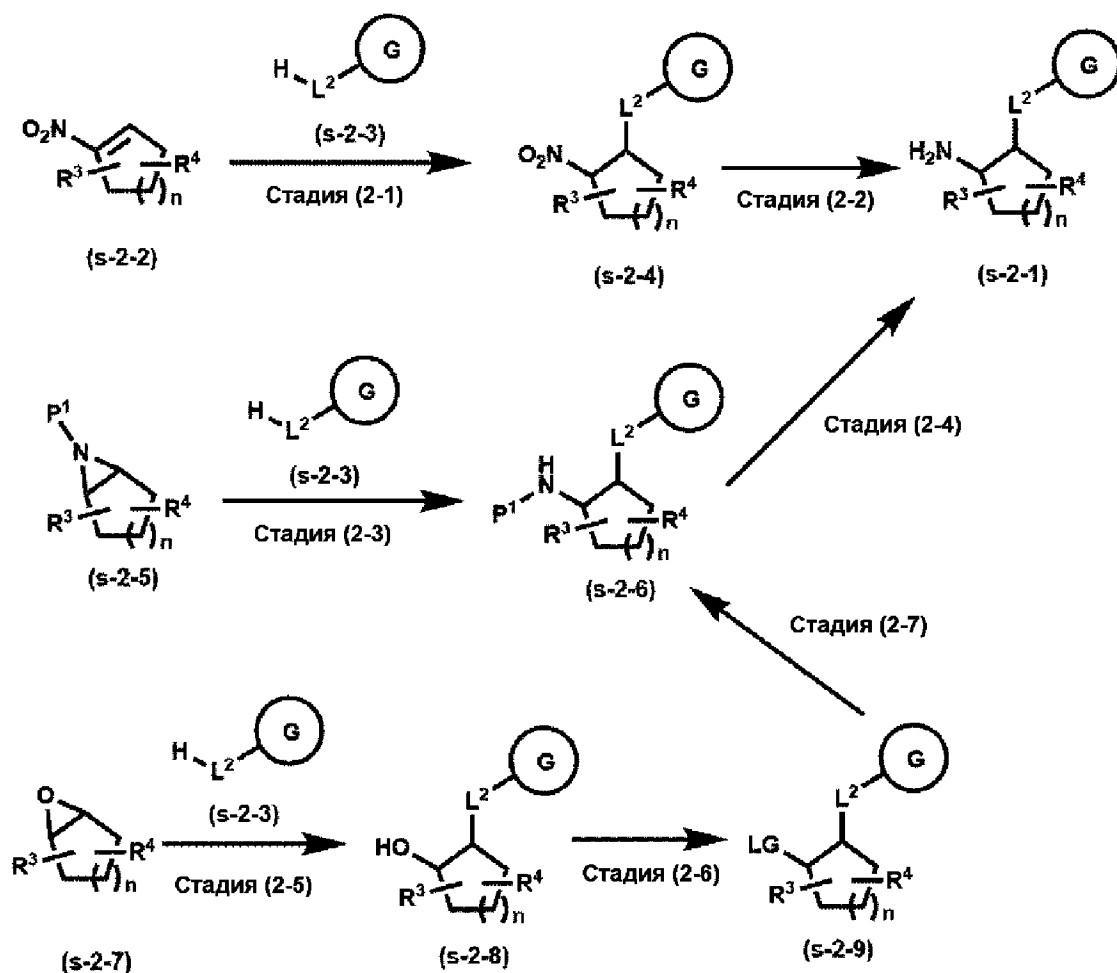
Стадия (1-1):

Соединение (s-1-1) может быть получено реакцией соединения (s-1-2) и соединения (s-1-3) в подходящем инертном растворителе в условиях реакции состава, связывающего мочевины. Настоящие условия реакции включают, например, использование трифосгена, 4-нитрофенилхлорформиата, 1,1'-карбонилдиимидазола или тиофосгена. В настоящей реакции используется основание, и используемое в настоящем документе основание включает триэтиламин и диизопропилэтиламин. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

На стадии (1-1) может быть выделено промежуточное соединение, такое как изоцианат, с последующей трансформацией промежуточного соединения.

Способ получения 2:

В соединениях формулы (s-1-3), соединение формулы (s-2-1), которое является соединением формулы (s-1-3), не имеющим ненасыщенную связь в кольце, может быть получено, например, следующим способом, при условии, что L^2 представляет собой атом кислорода или $-NR^{10}$, или L^2 представляет собой одинарную связь и кольцо G соединено с циклоалкилом через атом азота, где R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил, указанное определение используют ниже, если не указано иное.



где R^3 , R^4 , L^2 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1; P^1 является подходящей защитной группой; и LG является подходящей уходящей группой, указанные определения применяются ниже, если не указано иное.

Соединение (s-2-1) может быть получено из соединения (s-2-2) через стадию (2-1) и стадию (2-2).

Стадия (2-1):

Соединение (s-2-4) может быть получено реакцией соединения (s-2-2) и соединения (s-2-3) в подходящем инертном растворителе без добавок или в присутствии кислоты или основания. Используемая в настоящем документе кислота включает, например, протонную кислоту, такую как хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и *p*-толуолсульфоновая кислота; и кислоту Льюиса, такую как хлорид цинка (II), трифлат скандия (III), хлорид меди (I), трифторид бора, бороновая кислота и боронатный эфир. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как *n*-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан;

эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадия (2-2):

Соединение (s-2-1) может быть получено реакцией соединения (s-2-4) в подходящем инертном растворителе или в атмосфере водорода, при необходимости, в обычных условиях нитро-восстановления. Настоящие условия реакции включают, например, использование железа, цинка, хлорида олова (II), никеля Ренея, палладия на угле или гидроксида палладия (II). Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат; и спиртовой растворитель, такой как метанол и этанол. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Соединение (s-2-1) также может быть получено из соединения (s-2-5) посредством стадии (2-3) и стадии (2-4).

Стадия (2-3):

Соединение (s-2-6) может быть получено реакцией соединения (s-2-5) и соединения (s-2-3) в подходящем инертном растворителе без добавок или в присутствии кислоты или основания в обычных условиях реакции раскрытия азиридинового цикла. Используемая в настоящем документе кислота включает, например, протонную кислоту, такую как хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота и п-толуолсульфокислота; и кислоту Льюиса, такую как хлорид цинка (II), трифлат скандия (III), хлорид меди (I), трифторид бора, бороновая кислота и боронатный эфир. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадия (2-4):

Соединение (s-2-1) может быть получено путем снятия защиты с соединения (s-2-6) известным способом (например, способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition* (John Wiley & Sons, Inc.), *Comprehensive Organic Transformation*, edited by R. C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, и т. д.) или аналогичным образом.

Соединение (s-2-1) также может быть получено из соединения (s-2-7) посредством стадии (2-5), стадии (2-7) и стадии (2-4).

Стадия (2-5):

Соединение (s-2-8) может быть получено реакцией соединения (s-2-7) и соединения (s-2-3) в подходящем инертном растворителе без добавок или в присутствии кислоты или основания в обычных условиях реакции раскрытия эпоксидного кольца. Используемая в настоящем документе кислота включает, например, протонную кислоту, такую как хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метансульфокислота, бензолсульфокислота и п-толуолсульфокислота; и кислоту Льюиса, такую как трифторид бора, хлорид цинка (II), трифлат скандия (III), хлорид меди (I), бороновая кислота и боронатный эфир. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и ДБУ; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент такие как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадия (2-6):

Соединение (s-2-9) может быть получено реакцией соединения (s-2-8) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции превращения гидроксигруппы в уходящую группу. Настоящие условия реакции включают, например, использование метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида или трифторметансульфонилхлорида. В настоящей реакции используется основание, и используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой

как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

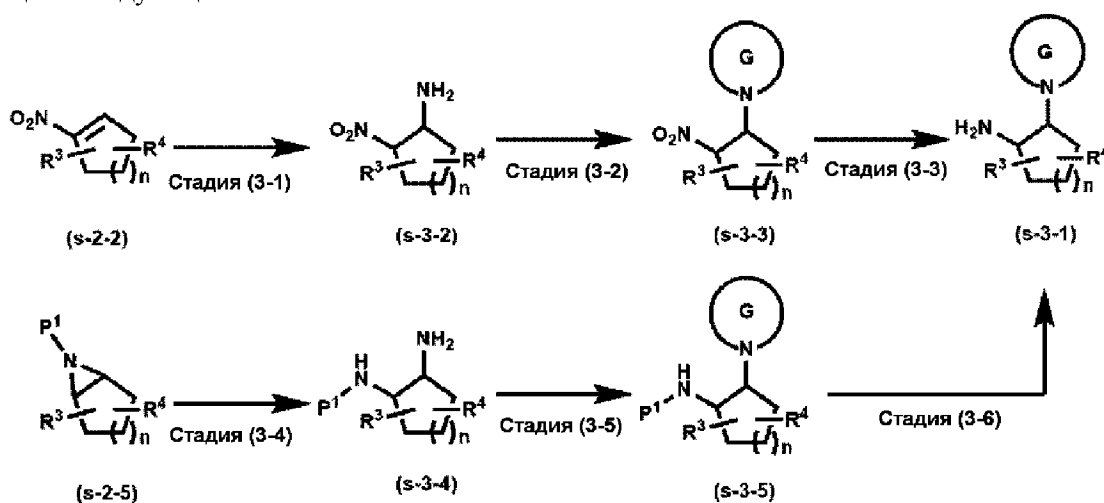
Стадия (2-7):

Соединение (s-2-6) можно получить в обычной реакции нуклеофильного замещения с соединением (s-2-9), P1NH_2 и основанием. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Используемый в настоящем документе растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадию (2-6) и стадию (2-7) можно проводить как одну стадию без выделения промежуточного соединения. И стадию (2-6) и стадию (2-7) также можно проводить как одну стадию в условиях реакции Мицунобу.

Способ получения 3-1:

В соединениях формулы (s-2-1), соединение формулы (s-3-1), которое представляет собой соединение формулы (s-2-1), где L^2 представляет собой одинарную связь и кольцо G связывается с циклоалкилом через атом азота в нем, также может быть получено, например, с помощью следующего способа.



где R^3 , R^4 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1.

Соединение (s-3-1) может быть получено из соединения (s-2-2) через стадию (3-1) - Стадия (3-3).

Стадия (3-1):

Соединение (s-3-2) может быть получено аналогично стадии (2-1) с соединением (s-2-2) и аммиаком или реагентом, эквивалентным аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливается после азидирования.

Стадия (3-2):

Соединение (s-3-3) может быть получено в виде состава азотсодержащего гетерокольца с соединением (s-3-2). Например, соединение (s-3-3), в котором кольцо G представляет собой пиперазин, может быть получено реакцией соединения (s-3-2) с N-бензил-бис(2-хлорэтил)амином с последующим снятием защиты и алкилированием.

Стадия (3-3):

Соединение (s-3-1) можно получить аналогично стадии (2-2) с соединением (s-3-3).

Соединение (s-3-1) также может быть получено из соединения (s-2-5) через стадию (3-4) - стадию (3-6).

Стадия (3-4):

Соединение (s-3-4) может быть получено аналогично стадии (2-3) с соединением (s-2-5) и аммиаком или реагентом, эквивалентным аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливается после азидирования.

Стадия (3-5):

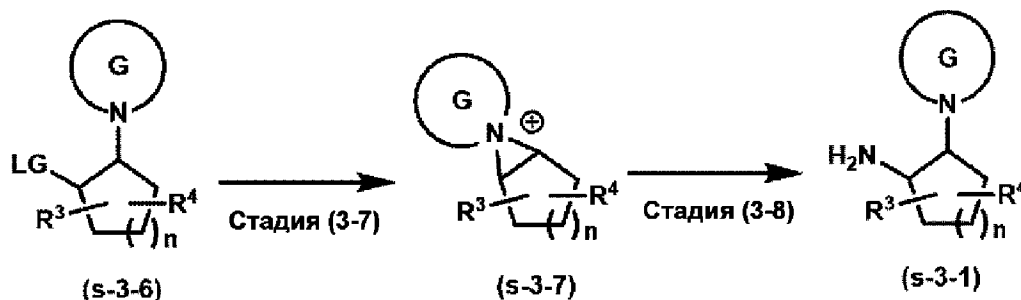
Соединение (s-3-5) можно получить аналогично стадии (3-2) с соединением (s-3-4).

Стадия (3-6):

Соединение (s-3-1) можно получить при удалении защиты, аналогично стадии (2-4), с соединением (s-3-5).

Способ получения 3-2:

Соединение формулы (s-3-1) также можно получить, например, следующим способом.



где R³, R⁴, n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1.

Соединение (s-3-1) может быть получено из соединения (s-3-6) через стадию (3-7) и стадию (3-8).

Стадия (3-7):

Соединение (s-3-6) представляет собой соединение (s-2-9) из способа получения 2, где L² представляет собой простую связь, и кольцо G соединено с циклоалкилом через атом

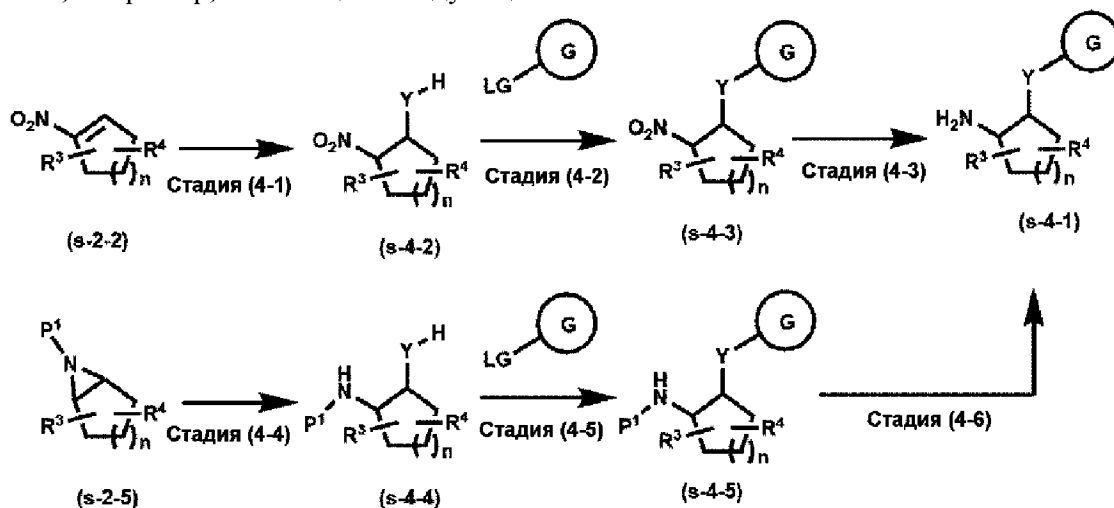
азота в нем. Соединение (s-3-7) может быть получено в ходе обычной реакции нуклеофильного замещения, подобно стадии (2-7), с соединением (s-3-6) и обычным основанием в качестве внутримолекулярной реакции. Соединение (s-3-7) можно использовать на следующей стадии без выделения.

Стадия (3-8):

Соединение (s-3-1) может быть получено в ходе общей реакции раскрытия кольца с соединением (s-3-7) и аммиаком или реагентом, эквивалентным аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливается после азидирования.

Способ получения 4:

В соединениях формулы (s-2-1) также может быть получено соединение формулы (s-4-1), которое представляет собой соединение формулы (s-2-1), где L^2 представляет собой O или NR^{10} , например, с помощью следующего способа.



где R^3 , R^4 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1; и Y представляет собой O или NR^{10} , указанные определения применяются ниже, если не указано иное.

Соединение (s-4-1) может быть получено из соединения (s-2-2) через стадию (4-1) - стадию (4-3).

Стадия (4-1):

Соединение (s-4-2) может быть получено реакцией соединения (s-2-2) способом, аналогичным стадии (2-1), с YNH_2 или реагентом, эквивалентным YNH_2 , который включает защищенный реагент P^2YN , защита которого снимается после реакции присоединения, где P^2 представляет собой подходящую защитную группу, указанное определение используется ниже, если не указано иное.

Стадия (4-2):

Соединение (s-4-3) может быть получено в ходе обычной реакции нуклеофильного замещения или реакции ароматического нуклеофильного замещения с соединением (s-4-2), кольцо G которого сопровождается уходящей группой и основанием. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как

гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Используемый в настоящем документе растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадия (4-3):

Соединение (s-4-1) может быть получено аналогично стадии (2-2) с соединением (s-4-3).

Соединение (s-4-1) также может быть получено из соединения (s-2-5) через стадию (4-4) - стадию (4-6).

Стадия (4-4):

Соединение (s-4-4) может быть получено реакцией соединения (s-2-5) аналогично стадии (2-3) с YH_2 или реагентом, эквивалентным YH_2 , который включает защищенный реагент P^2YH , защита которого снимается после реакция присоединения.

Стадия (4-5):

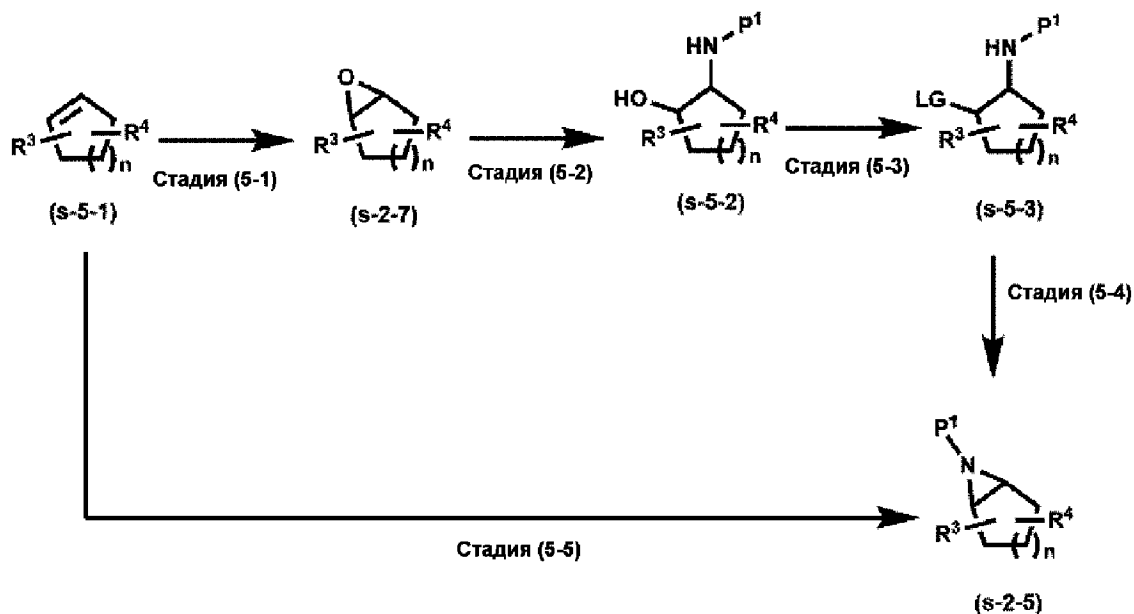
Соединение (s-4-5) может быть получено аналогично стадии (4-2) с соединением (s-4-4).

Стадия (4-6):

Соединение (s-4-1) может быть получено при удалении защиты, аналогичном стадии (2-4), с соединением (s-4-5).

Способ получения 5:

Соединение формулы (s-2-5) также можно получить, например, следующим способом.



где R^3 , R^4 и n такие, как определены в пункте 1.

Соединение (s-2-5) может быть получено из соединения (s-5-1) через стадию (5-1) - стадию (5-4).

Стадия (5-1):

Соединение (s-2-7) может быть получено реакцией соединения (s-5-1) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях эпексидного состава. Настоящие условия реакции включают, например, использование окислителя, такого как раствор перекиси водорода, mCPBA, трет-бутилгидропероксид и оксон. В настоящей реакции можно использовать металлический катализатор, такой как V, Mo, Al, Ti, Fe, Ta, Zr, Nb, W и Re, в зависимости от ситуации. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадия (5-2):

Соединение (s-5-2) можно получить аналогично стадии (2-5) с соединением (s-2-7) и $P^1\text{NH}_2$ в подходящем инертном растворителе.

Стадия (5-2) может быть проведена в процессе, включающем взаимодействие соединения (s-2-7) и аммиака или реагента, эквивалентного аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливают после азидирования, и затем защиту продукта защитной группой P^1 .

Стадия (5-3):

Соединение (s-5-3) может быть получено аналогично стадии (2-6) с соединением (s-5-2) в подходящем инертном растворителе.

Стадия (5-4):

Соединение (s-2-5) может быть получено реакцией соединения (s-5-3) в присутствии основания в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции внутримолекулярной циклизации. Используемое в настоящем документе основание включает, например, органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU; неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия; алкоксид металла, такой как трет-бутоксид калия; металлоорганический реагент, такой как н-бутиллитий и хлорид изопропилмагния; и реагент металлического амида, такой как LDA и LHMDs. Инертный растворитель включает растворитель на основе галогенированного углерода, такой как хлороформ и дихлорметан; эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, а температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Стадию (5-3) и стадию (5-4) можно проводить как одну стадию без выделения промежуточного соединения. И стадию (5-3) и стадию (5-4) также можно проводить как одну стадию в условиях реакции Мицунобу.

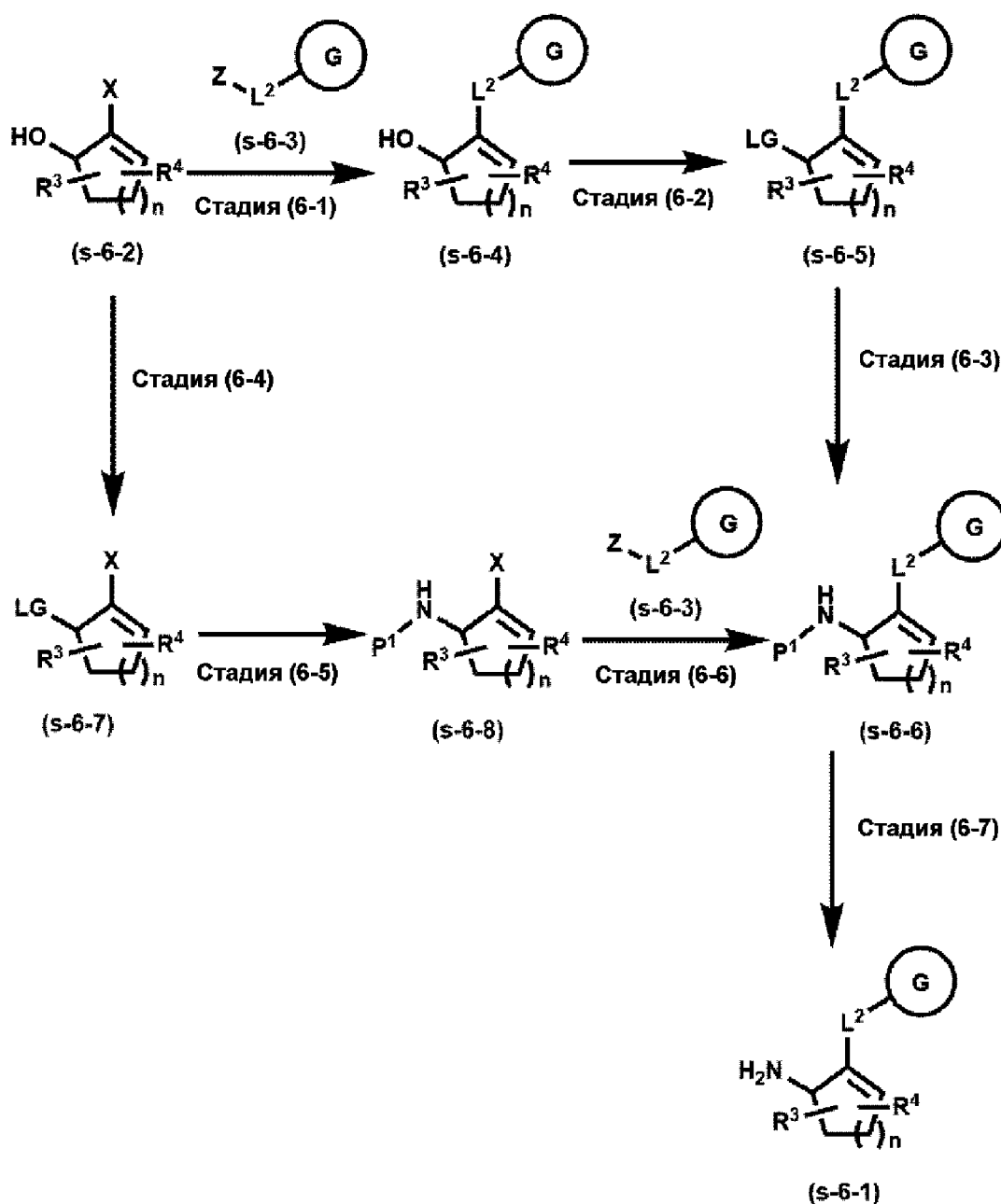
Соединение (s-2-5) также можно получить из соединения (s-5-1) на стадии (5-5).

Стадия (5-5):

Соединение (s-2-5) может быть получено реакцией соединения (s-5-1) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции образования азиридинового кольца. Настоящие условия реакции включают, например, использование P^1NH_2 и окислителя, такого как йодозилбензол, в присутствии металлического катализатора, и использование производного гидроксиламина $\text{P}^1\text{N}(\text{H})\text{O-LG}$ и металлического катализатора.

Способ получения 6:

В соединениях формулы (s-1-1), соединение формулы (s-6-1), которое имеет ненасыщенную связь в кольце, может быть получено, например, следующим способом.



где R^3 , R^4 , L^2 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1; Z представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, BF_3K , BF_3Na , триалкилолово, галогенид цинка или атом водорода; и X представляет собой галоген.

Соединение (s-6-1) может быть получено из соединения (s-6-6) на стадии (6-7). И соединение (s-6-6) может быть получено из соединения (s-6-2) через стадию (6-1) - стадию (6-3) или через стадию (6-4) - стадию (6-6).

Стадия (6-1):

Соединение (s-6-4), в котором L^2 представляет собой одинарную связь или метилен, который может быть необязательно замещен одним или несколькими C_{1-4} алкилами того же или другого типа, может быть получен реакцией соединения (s-6-2) с соединением (s-6-3), где Z представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, BF_3K , BF_3Na , триалкилолово или галогенид цинка, в присутствии палладиевого катализатора и фосфинового лиганда и, необязательно, в присутствии основания в подходящем инертном

растворителе. Соединение (s-6-3) является коммерчески доступным или может быть получено в соответствии с известным способом или аналогичным ему способом. Используемый в настоящем документе палладиевый катализатор включает, например, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0), бис(дибензилиденацетон)палладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0), ацетат палладия(0), дихлорид [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II).

Используемый в настоящем документе фосфиновый лиганд включает, например, о-толилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (S-Phos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-Phos), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (DPPF), 1,2-бис(дифенилфосфино)этан (DPPE), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (DPPP), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (DPPB), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XANT-Phos) и бис((2-дифенилфосфино)фениловый) эфир (DPE-Phos). Используемое в настоящем документе основание включает, например, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Инертный растворитель включает, например, 1,4-диоксан, ТГФ, 1,2-диметоксиэтан, ацетонитрил, воду и их смесь. Время реакции обычно составляет примерно от 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого в настоящем документе растворителя.

Кроме того, соединение (s-6-4), в котором L^2 представляет собой O или NR^{10} , также может быть получено путем взаимодействия соединения (s-6-2) с соединением (s-6-3), в котором Z представляет собой атом водорода, в присутствии палладиевого катализатора, фосфинового лиганда и основания в подходящем инертном растворителе.

Стадия (6-2):

Соединение (s-6-5) может быть получено аналогично стадии (2-6) с соединением (s-6-4).

Стадия (6-3):

Соединение (s-6-6) может быть получено аналогично стадии (2-7) с соединением (s-6-5) и R^1NH_2 .

Стадия (6-3) может проводиться в процессе, включающем взаимодействие соединения (s-6-5) и аммиака или реагента, эквивалентного аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливают после азидирования, и затем защиту продукта защитной группой R^1 .

Стадию (6-2) и стадию (6-3) можно проводить как одну стадию без выделения промежуточного соединения. И стадию (6-2) и стадию (6-3) можно также проводить как одну стадию в условиях реакции Мицунобу.

Стадия (6-4):

Соединение (s-6-7) может быть получено аналогично стадии (6-2) с соединением (s-

6-2).

Стадия (6-5):

Соединение (s-6-8) может быть получено аналогично стадии (6-3) с соединением (s-6-7).

Стадия (6-5) может проводиться в процессе, включающем взаимодействие соединения (s-6-7) и аммиака или реагента, эквивалентного аммиаку, который включает реагент защищенного амина, с которого снимают защиту после аминирования, и азидный индуктор, который восстанавливают после азидирования, и затем защиту продукта защитной группой R¹.

Стадию (6-4) и стадию (6-5) можно проводить как одну стадию без выделения промежуточного соединения. И стадию (6-4) и стадию (6-5) можно также проводить как одну стадию в условиях реакции Мицунобу.

Стадия (6-6):

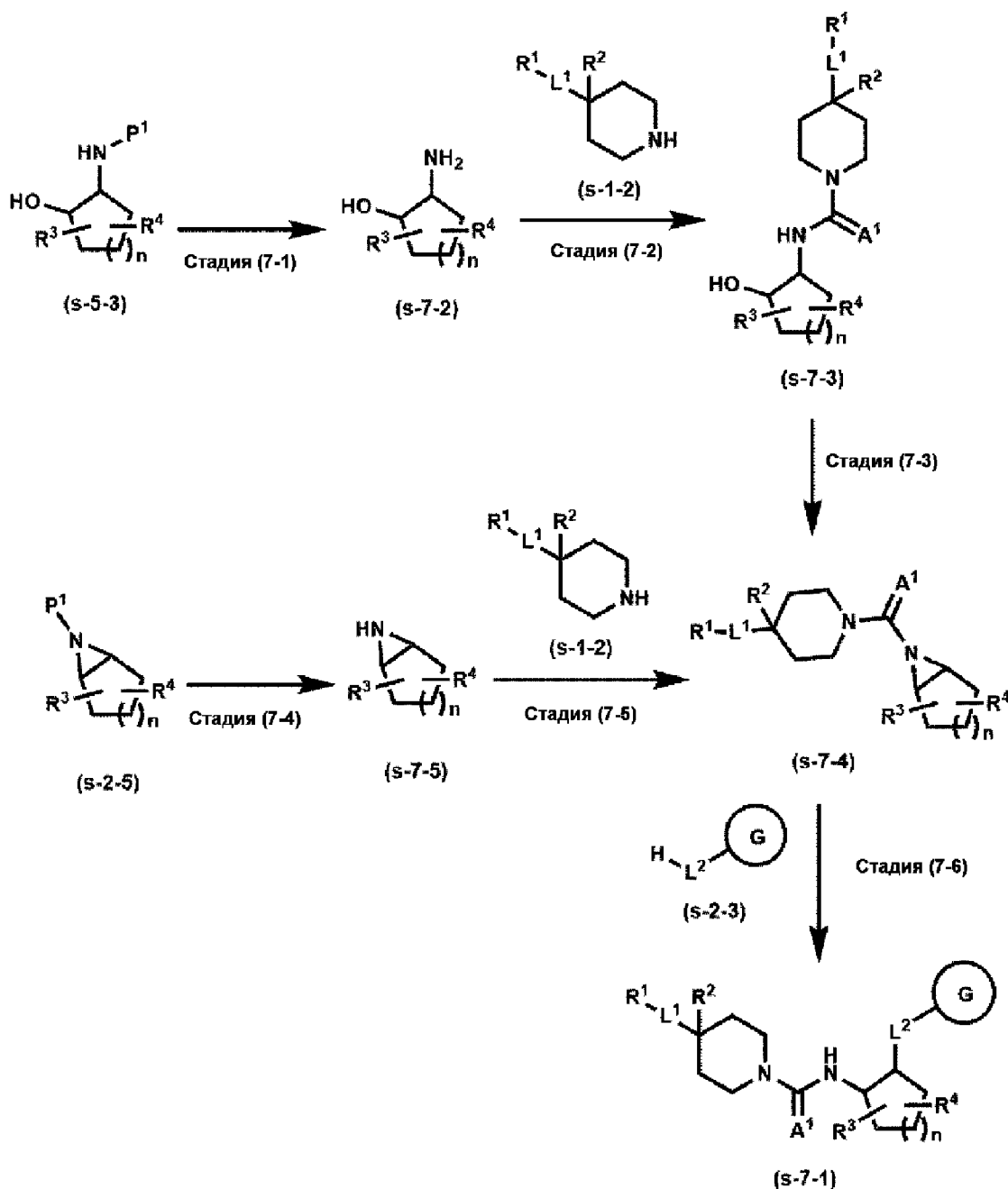
Соединение (s-6-6) может быть получено аналогично стадии (6-1) с соединением (s-6-8).

Стадия (6-7):

Соединение (s-6-1) может быть получено при снятии защиты аналогично стадии (2-4) с соединением (s-6-6).

Способ получения 7:

В соединениях формулы (s-1-1) соединение формулы (s-7-1), не имеющее ненасыщенной связи в кольце, может быть получено, например, следующим способом.



где $R^1 - R^4$, L^1 , L^2 , n , Кольцо G и A^1 такие, как определены в пункте 1.

Соединение (s-7-1) может быть получено из соединения (s-7-4) через стадию (7-6). И, соединение (s-7-4) может быть получено из соединения (s-5-3) через стадию (7-1) - стадию (7-3) или из соединения (s-2-5) через стадию (7-4) и стадию (7-5).

Стадия (7-1):

Соединение (s-7-2) может быть получено снятием защиты, аналогично стадии (2-4) с соединением (s-5-3).

Стадия (7-2):

Соединение (s-7-3) может быть получено реакцией образования соединений мочевины, аналогично стадии (1-1) с соединением (s-7-2) и соединением (s-1-2). На этой стадии, гидроксигруппы могут быть защищены и лишены защиты, при необходимости.

Стадия (7-3):

Соединение (s-7-4) может быть получено по методике стадии (5-3) и стадии (5-4) с соединением (s-7-3).

Стадия (7-4):

Соединение (s-7-5) может быть получено снятием защиты, аналогично стадии (2-4) с соединением (s-2-5).

Стадия (7-5):

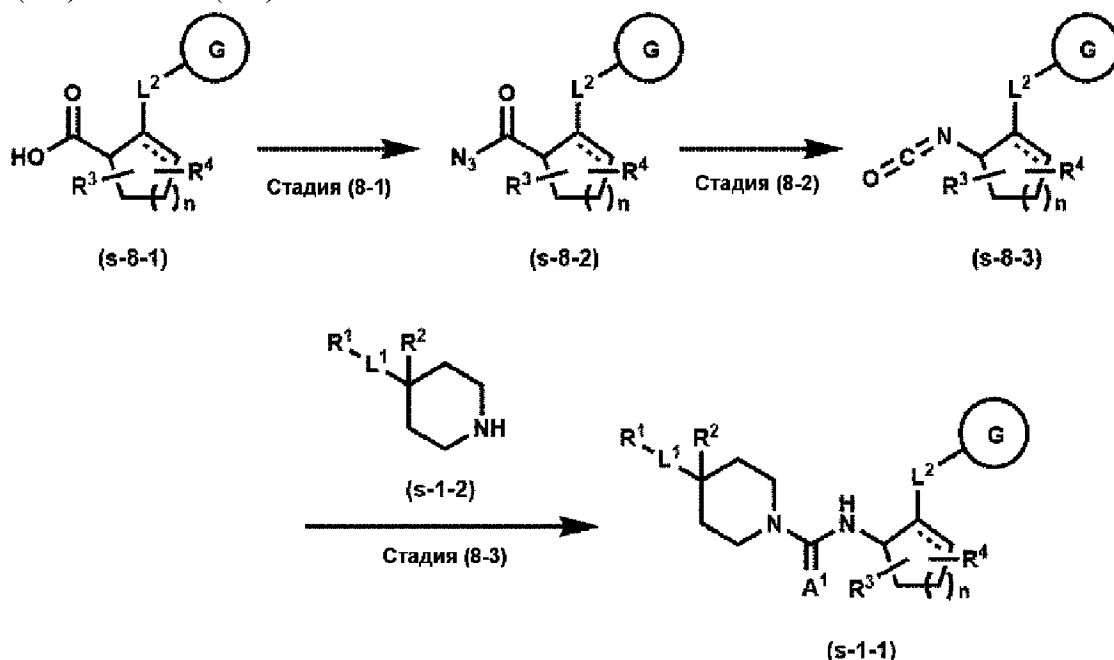
Соединение (s-7-4) может быть получено реакцией образования мочевины, аналогично стадии (1-1) с соединением (s-7-5) и соединением (s-1-2).

Стадия (7-6):

Соединение (s-7-1) может быть получено реакцией открытия азиридинового кольца, аналогично стадии (2-3) с соединением (s-7-4) и соединением (s-2-3).

Способ получения 8:

Соединение формулы (s-1-1) также может быть получено из соединения (s-8-1) через стадию (8-1) - стадию (8-3).



где $R^1 - R^4$, L^1 , L^2 , n , кольцо G , A^1 и связь, сопровождаемая пунктирной линией, такие, как определены в Пункт 1.

Стадия (8-1):

Соединение (s-8-2) может быть получено взаимодействием соединения (s-8-1) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях образования ацилазида. Настоящие условия реакции включают, например, использование дифенилфосфорилазида или превращение карбоновой кислоты в ее галогенид кислоты и затем азидирование галогенида кислоты с металлическим азидом. Инертный растворитель включает простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол, сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат; апротонный полярный растворитель N,N -диметилформамид, N,N -диметилацетамид, N -

метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (8-2):

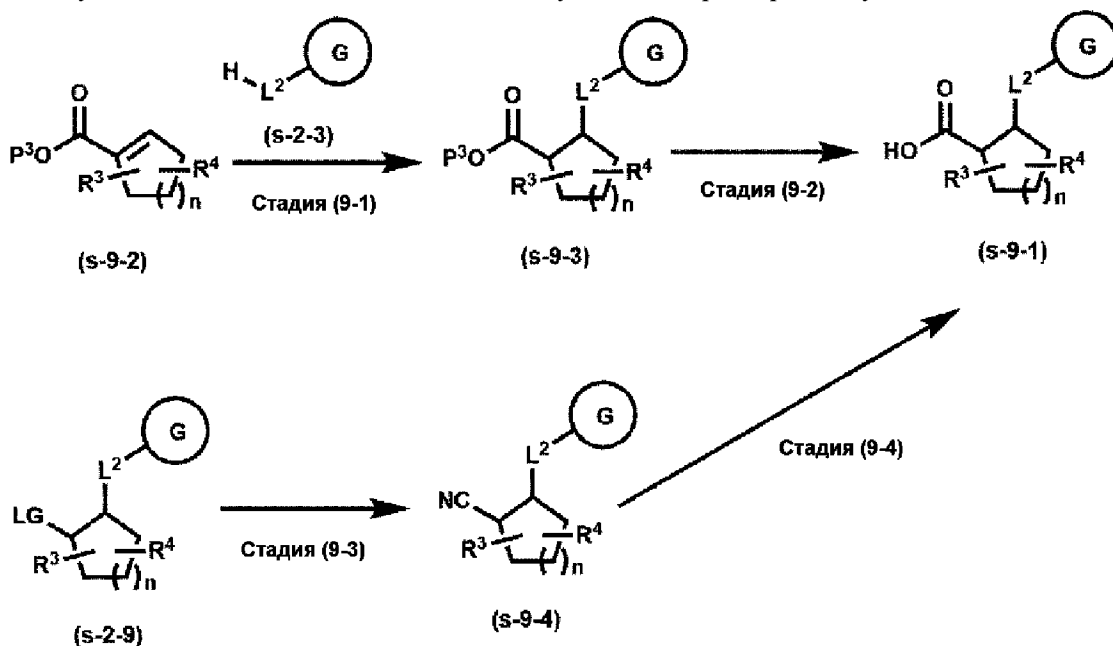
Соединение (s-8-3) может быть получено взаимодействием соединения (s-8-2) в подходящем инертном растворителе в условиях реакции перестановки Куртиуса. Соединение (s-8-2) используемое в настоящем документе, может быть не выделенным продуктом с предыдущей стадии.

Стадия (8-3):

Соединение (s-1-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-8-3) и соединения (s-1-2) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции присоединения. Соединение (s-8-3) используемое в настоящем документе, может быть не выделенным продуктом с предыдущей стадии.

Способ получения 9:

В соединениях формулы (s-8-1), соединение формулы (s-9-1), которое не имеет ненасыщенную часть в кольце, может быть получено, например, следующим способом.



где R^3 , R^4 , L^2 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1; и P^3 является подходящей защитной группой или C_{1-3} алкилом, указанные определения применяются ниже, если не указано иное.

Соединение (s-9-1) может быть получено из соединения (s-9-2) через стадию (9-1) и стадию (9-2).

Стадия (9-1):

Соединение (s-9-3) может быть получено по методике стадии (2-1) с соединением (s-9-2) и соединением (s-2-3).

Стадия (9-2):

Соединение (s-9-1) может быть получено помещением соединения (s-9-3) в общие

условия гидролиза или снятия защиты.

Соединение (s-9-1) может быть получено из соединения (s-2-9) через стадию (9-3) и стадию (9-4).

Стадия (9-3):

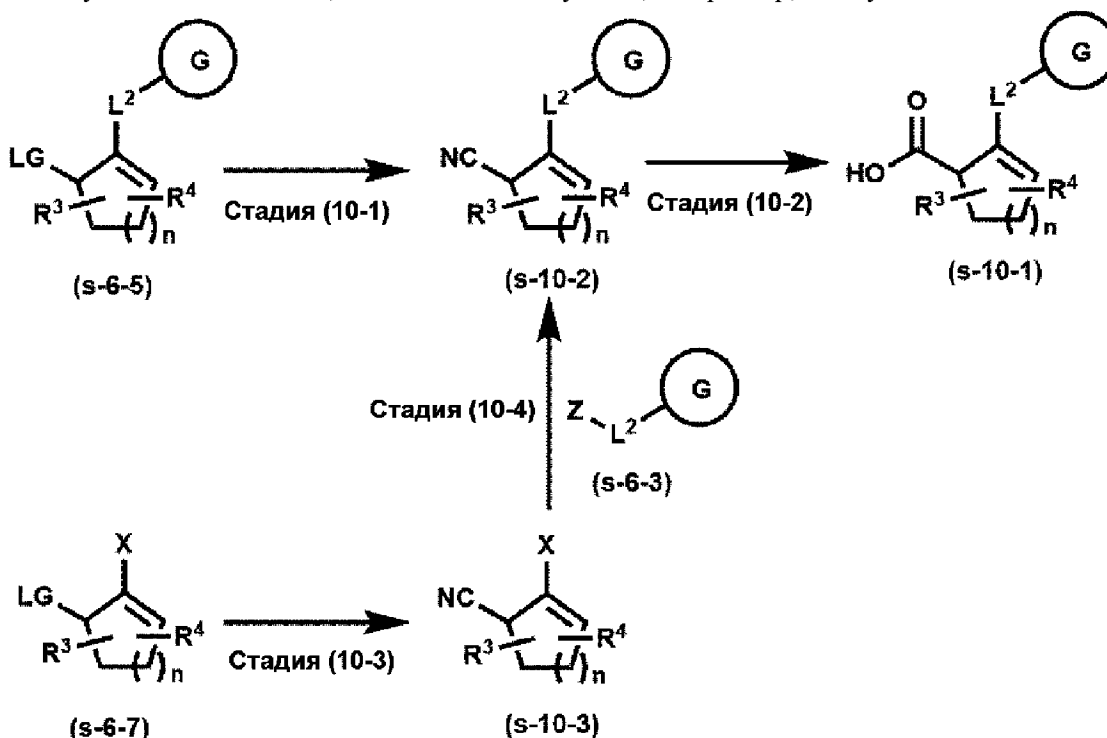
Соединение (s-9-4) может быть получено по методике стадии (2-7) с соединением (s-2-9) и цианидом металла.

Стадия (9-4):

Соединение (s-9-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-9-4) в подходящем инертном растворителе в общих условиях гидролиза.

Способ получения 10:

В соединениях формулы (s-8-1), соединение формулы (s-10-1), которое имеет ненасыщенную часть в кольце, может быть получено, например, следующим способом.



где R^3 , R^4 , L^2 , n и Кольцо G такие, как определены в пункте 1; Z представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, BF_3K , BF_3Na , триалкилолово, галогенид цинка или атом водорода; и X представляет собой галоген.

Соединение (s-10-1) может быть получено из соединения (s-10-2) через стадию (10-2). И, соединение (s-10-2) может быть получено из соединения (s-6-5) через стадию (10-1) или из соединения (s-6-7) через стадию (10-3) и стадию (10-4).

Стадия (10-1):

Соединение (s-10-2) может быть получено по методике стадии (2-7) с соединением (s-6-5) и цианидом металла.

Стадия (10-2):

Соединение (s-10-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-10-2) в подходящем инертном растворителе в общих условиях гидролиза.

Стадия (10-3):

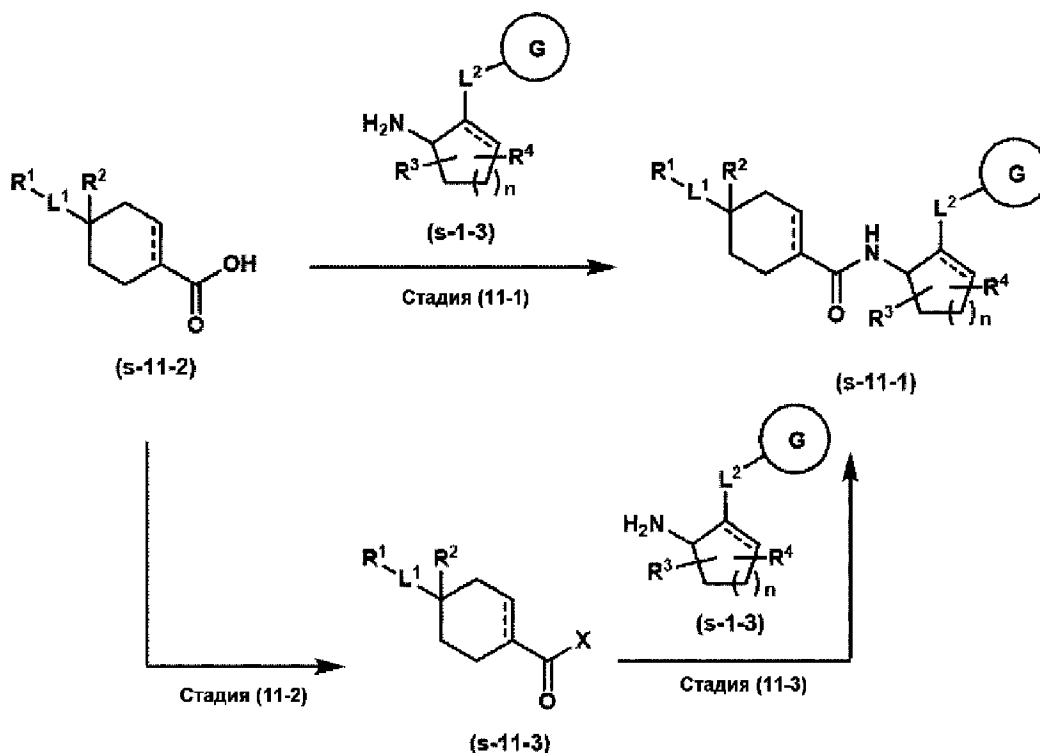
Соединение (s-10-3) может быть получено по методике стадии (10-1) с соединением (s-6-7) и цианидом металла.

Стадия (10-4):

Соединение (s-10-2) может быть получено по методике стадии (6-1) с соединением (s-10-3) и соединением (s-6-3).

Способ получения 11:

В соединениях формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль, соединение формулы (s-11-1) которое является соединением формулы (1) где A^3 представляет собой атом углерода, или его фармацевтически приемлемая соль может быть получено, например, следующим способом.



где $R^1 - R^4$, L^1 , L^2 , n , Кольцо G и связь, сопровождаемая пунктирной линией, такие, как определены в пункте 1.

Стадия (11-1):

Соединение (s-11-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-11-2) и соединения (s-1-3) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции формирования амидной связи. Настоящие условия реакции включают, например, применения агента конденсации и основания и агент конденсации, используемый в настоящем документе, включает, например, карбодиимид, такой как дициклогексилкарбодиимид, 1,1'-карбонилдиимидазол, дифенилфосфорилазид (DPPA), диэтилфосфорилцианид (DEPC), дициклогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимидазол (CDI), гидрохлорид 1-этил-3-(3-метилдиаминопропил)карбодиимида (EDC·HCl), тетрагидроборат O -(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU), гексафторфосфат O -(бензотриазол-1-ил) -N,N,N',N'-тетраметилурония (HBTU) и

гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU). Основание, применяемое в настоящем документе, включает органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, DBU, пиридин и диметиламинопиридин. Инертный растворитель включает галогенированный углеводородный растворитель, такой как дихлорметан и хлороформ; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат; апротонный полярный растворитель N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Соединение (s-11-1) также может быть получено из соединения (s-11-2) через стадию (11-2) и стадию (11-3).

Стадия (11-2):

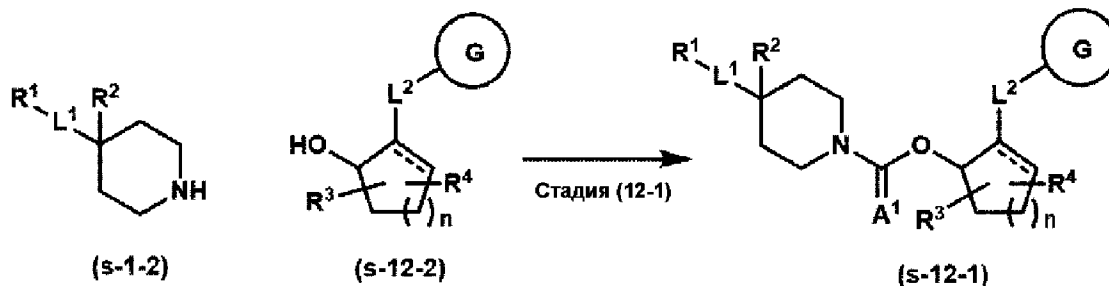
Соединение (s-11-3) может быть получено взаимодействием соединения (s-11-2) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции образования галогенида кислоты. Настоящие условия реакции включают, например, применение галогенирующего агента и галогенирующий агент, применяемый в настоящем документе, включает, например, тионилхлорид, оксалилхлорид, фосфорилхлорид, сульфурилхлорид, трихлорид фосфора, трибромид фосфора и пентахлорид фосфора. Инертный растворитель включает галогенированный углеводородный растворитель, такой как дихлорметан и хлороформ; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (11-3):

Соединение (s-11-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-11-3) и соединения (s-1-3) в подходящем инертном растворителе в присутствии основания. Основание, применяемое в настоящем документе, включает органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, DBU, пиридин и диметиламинопиридин; и неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и карбонат калия. Инертный растворитель включает галогенированный углеводородный растворитель, такой как дихлорметан и хлороформ; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Способ получения 12:

В соединениях формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, соединение формулы (s-12-1) которое является соединением формулы (1), где A^2 представляет собой атом кислорода, или его фармацевтически приемлемая соль может быть получено, например, следующим способом.



где $R^1 - R^4$, L^1 , L^2 , n, Кольцо G, A^1 и связь, сопровождаемая пунктирной линией, такие, как определены в пункте 1.

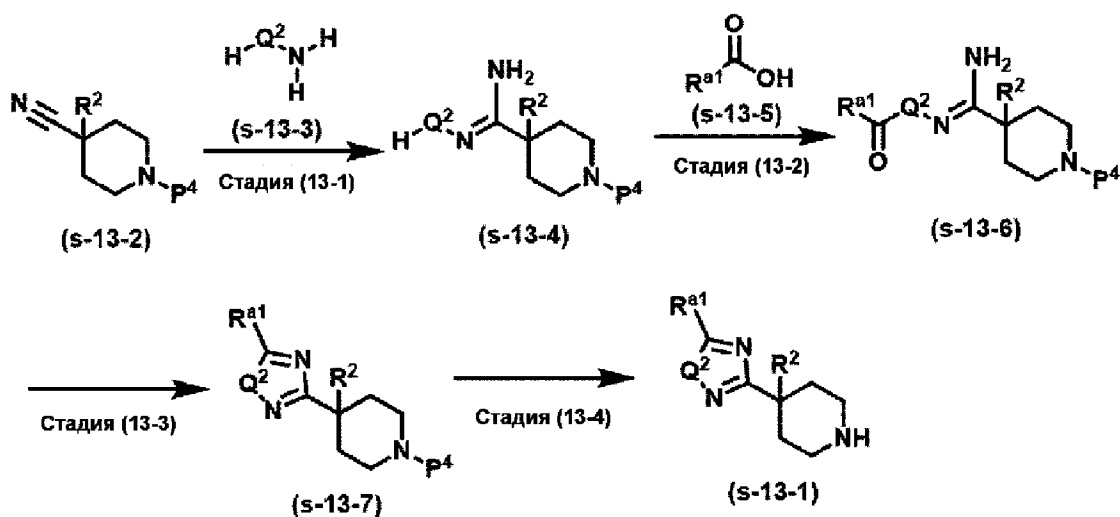
Стадия (12-1):

Соединение (s-12-1) может быть получено взаимодействием соединения (s-1-2) и соединения (s-12-2) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции получения карбамата. Настоящие условия реакции включают, например, применение трифосгена, 4-нитрофенил хлорформиата или тиофосгена. В настоящей реакции используют основание, и основание, применяемое в настоящем документе, включает триэтиламин и диизопропилэтиламин. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель, такой как этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Соединение (s-12-2) которое не имеет ненасыщенную часть в кольце получают способом получения соединения (s-2-8). И, соединение (s-12-2) которое имеет ненасыщенную связь в кольце получают способом получения соединения (s-6-4).

Способ получения 13:

В соединениях формулы (s-1-2), соединение формулы (s-13-1) может быть получено, например, следующим способом.



где R² такой, как определен в пункте 1, R^{a1} и Q² такие, как определены в пункте 4; и P⁴ является подходящей защитной группой, указанные определения применяются ниже, если не указано иное.

Стадия (13-1):

Соединение (s-13-4) может быть получено взаимодействием соединения (s-13-2) и соединения (s-13-3) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции присоединения. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; спиртовой растворитель, такой как метанол и этанол; и воду. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (13-2):

Соединение (s-13-6) может быть получено взаимодействием соединения (s-13-4) и соединения (s-13-5) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции конденсации. Настоящие условия реакции включают, например, применение HATU, DCC или CDI. В настоящей реакции применяют основание и основание, применяемое в настоящем документе, включает триэтиламин и диизопропилэтиламин. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (13-3):

Соединение (s-13-7) может быть получено взаимодействием соединения (s-13-6) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции дегидратации. В настоящей реакции, основание, такое как триэтиламин и DBU, может применяться подходящим образом. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный

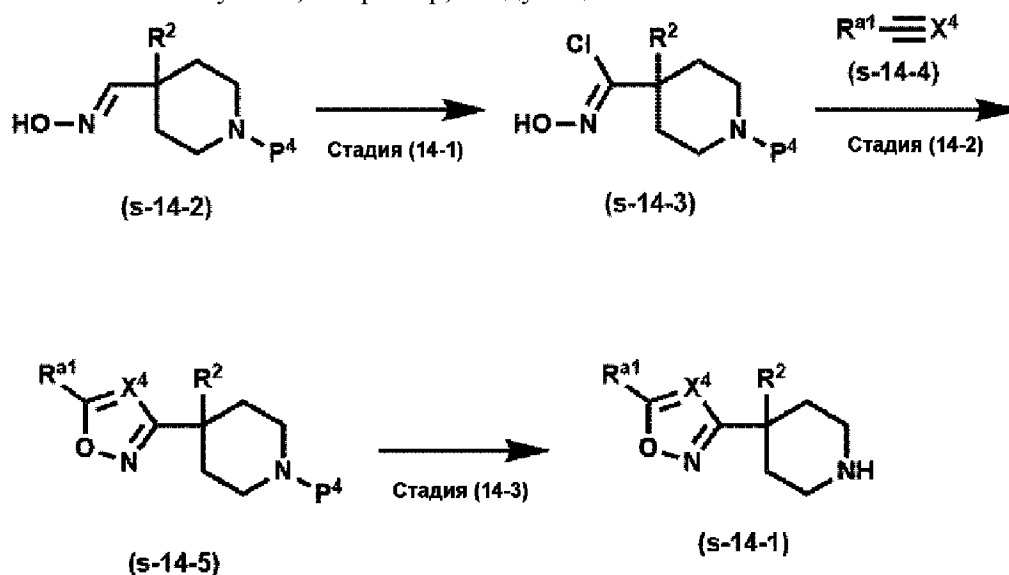
растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (13-4):

Соединение (s-13-1) может быть получено снятием защиты с соединения (s-13-7) известным методом (например, методом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.), *Comprehensive Organic Transformation*, edited by R. C. Larock, VCH publisher Inc., 1989, и т.д.) или аналогичным методом.

Способ получения 14:

В соединениях формулы (s-1-2), соединение формулы (s-14-1) которое является соединением формулы (s-1-2) где L^1 представляет собой одинарную связь и R^1 представляет собой необязательно замещенную 5-членную ароматическую гетероциклическую группу также может быть получено, например, следующим способом.



где R^2 такой, как определен в пункте 1, X^4 и R^{a1} такие, как определены в пункте 4.

Соединение (s-14-1) может быть получено из соединения (s-14-2) через стадию (14-1) - стадию (14-3).

Стадия (14-1):

Соединение (s-14-3) может быть получено взаимодействием соединения (s-14-2) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции хлорирования. Настоящие условия реакции включают, например, применение хлора, N-сукцинимид и тетрахлоридодата триметилбензиламмония. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; апротонный полярный растворитель N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; воду; и их смесь. Время реакции

обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов, и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (14-2):

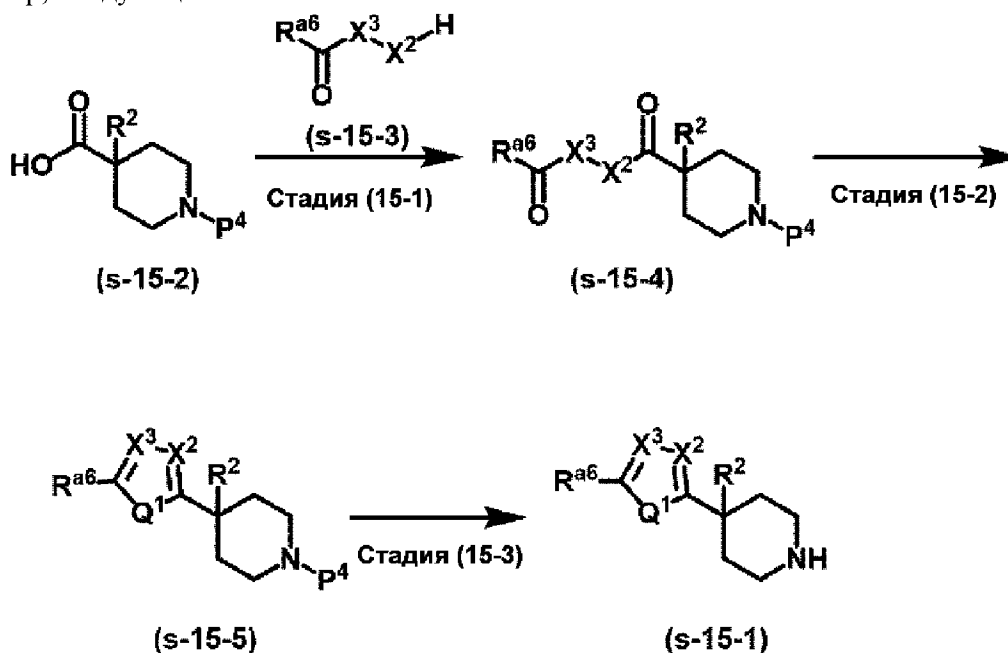
Соединение (s-14-5) может быть получено взаимодействием соединения (s-14-3) и соединения (s-14-4) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Настоящие условия реакции включают, например, применение основания, и основание, применяемое в настоящем документе, включает неорганическое основание, такое как карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, метоксид натрия, т-бутоксид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и фторид калия; и органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, DBN, DABCO, DBU, пиридин, диметиламинопиридин, пиколин и NMM. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; и сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (14-3):

Соединение (s-14-1) может быть получено по методике стадии (13-4) с соединением (s-14-5).

Способ получения 15:

В соединениях формулы (s-1-2), соединение формулы (s-15-1) может быть получено, например, следующим способом.



где R^2 такой, как определен в пункте 1, $X^1 - X^3$, Q^1 и R^{a6} такие, как определены в пункте 4.

Стадия (15-1):

Соединение (s-15-4) может быть получено взаимодействием соединения (s-15-2) и соединения (s-15-3) в подходящем инертном растворителе с применением реакции конденсации, такой как на стадии (13-2).

Стадия (15-2):

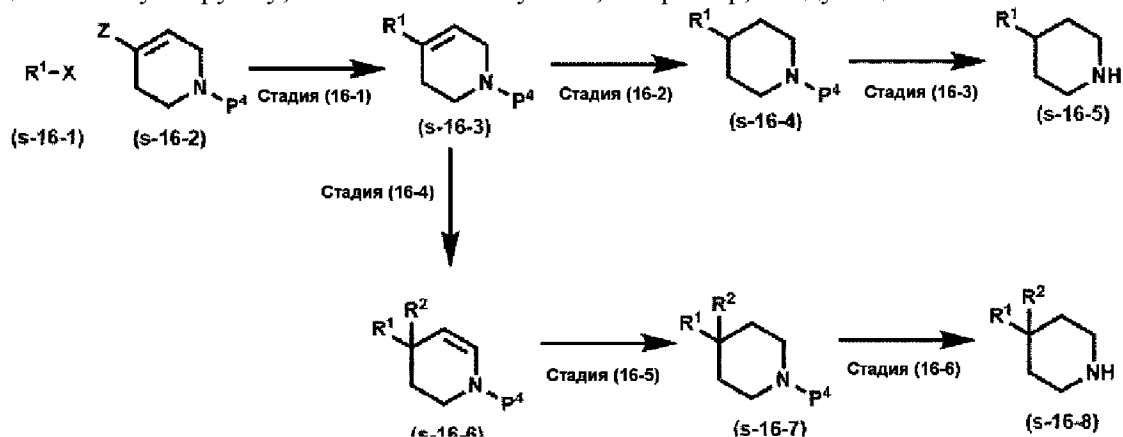
Соединение (s-15-5) может быть получено взаимодействием соединения (s-15-4) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции дегидратации или условиях реакции циклизации после обработки реагента Ловессона или подобного.

Стадия (15-3):

Соединение (s-15-1) может быть получено по методике стадии (13-4) с соединением (s-15-5).

Способ получения 16:

В соединениях формулы (s-1-2), соединение формулы (s-16-5) или соединение формулы (s-16-8) которое является соединением формулы (s-1-2) где L^1 представляет собой одинарную связь и R^1 представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу или необязательно замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, может быть получено, например, следующим способом.



где R^1 и R^2 такие, как определены в пункте 1; Z представлен на следующей стадии (16-1); и X представляет собой галоген.

Соединение (s-16-5) может быть получено из соединения (s-16-1) через стадию (16-1) - стадию (16-3).

Стадия (16-1):

Соединение (s-16-3) может быть получено сочетанием соединения (s-16-1) с соединением органического бора (например, Z представляет собой $B(OH)_2$ и подобное), соединением органического цинка (например, Z представляет собой $ZnCl$ и подобное), соединением алкенила, соединением алкинила, соединением гидрокси (например, Z представляет собой OH и подобное), соединением амина (например, Z представляет собой NH_2 и подобное) или металлическим цианидом (например, Z представляет собой $CuCN$ и подобное), в присутствии основания и металлического катализатора. Основание, применяемое в настоящем документе, включает неорганическое основание, такое как карбонат калия, карбонат цезия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, метоксид натрия,

т-бутоксид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия и фторид калия; и органическое основание, такое как триэтиламин, диизопропилэтиламин, трибутиламин, DBN, DABCO, DBU, пиридин, диметиламинопиридин, пиколлин и NMM. Иногда основание не применяют, в зависимости от типа сочетания. Используемый в настоящем документе металлический катализатор включает, например, бис(три-трет-бутилфосфин)палладий, бис(три-о-толилфосфин)дихлорпалладий, бис(три-о-толилфосфин)палладий, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, дихлорбис(ацетонитрил)палладий, бис(три-о-толилфосфин)дихлорпалладий, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий и PEPPSITM·IPr ((1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладий (II) дихлорид). В настоящем документе может быть использован ацетат палладия или хлорид палладия и лиганд, описанный в *Palladium reagents and catalysts*, John Wiley & Sons Inc. (2004), или аналогичный лиганд также может быть использован вместо ацетата в ацетате палладия или хлорида в хлориде палладия. Растворитель, применяемый в настоящем документе, включает, например, простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, метилциклопентиловый эфир, анизол и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол, хлорбензол и ксилол; сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат; апротонный полярный растворитель N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон и диметилсульфоксид; воду; и их смесь. Температуру реакции следует определять в зависимости от используемого исходного соединения, которая обычно составляет от примерно 0°C до примерно 250°C, предпочтительно, от примерно 20°C до примерно 200°C. Время реакции обычно составляет от 30 минут до 48 часов, предпочтительно от 1 до 24 часов.

Стадия (16-2):

Соединение (s-16-4) может быть получено взаимодействием соединения (s-16-3) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции восстановления алкена и в атмосфере водорода при необходимости. Настоящие условия реакции включают, например, применение восстанавливающего агента, такого как палладий на угле, гидроксид палладия(II), платину на угле, оксид платины(IV), никель Ренея, рутений на угле и трис(трифенилфосфин)хлорид родия(I). Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол; спиртовой растворитель, такой как метанол и этанол; и сложный эфирный растворитель этилацетат и метилацетат. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (16-3):

Соединение (s-16-5) может быть получено по методике стадии (13-4) с соединением (s-16-4).

Соединение (s-16-8) может быть получено из соединения (s-16-1) через стадию (16-

1) и стадию (16-4) - стадию (16-6).

Стадия (16-4):

Соединение (s-16-6) может быть получено взаимодействием соединения (s-16-3), алкилирующего агента R^2-X и основания в подходящем инертном растворителе в условиях реакции алкилирования. Основание, применяемое в настоящем документе, включает LDA, LHMDS и н-бутиллитий. Инертный растворитель включает простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; и ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (16-5):

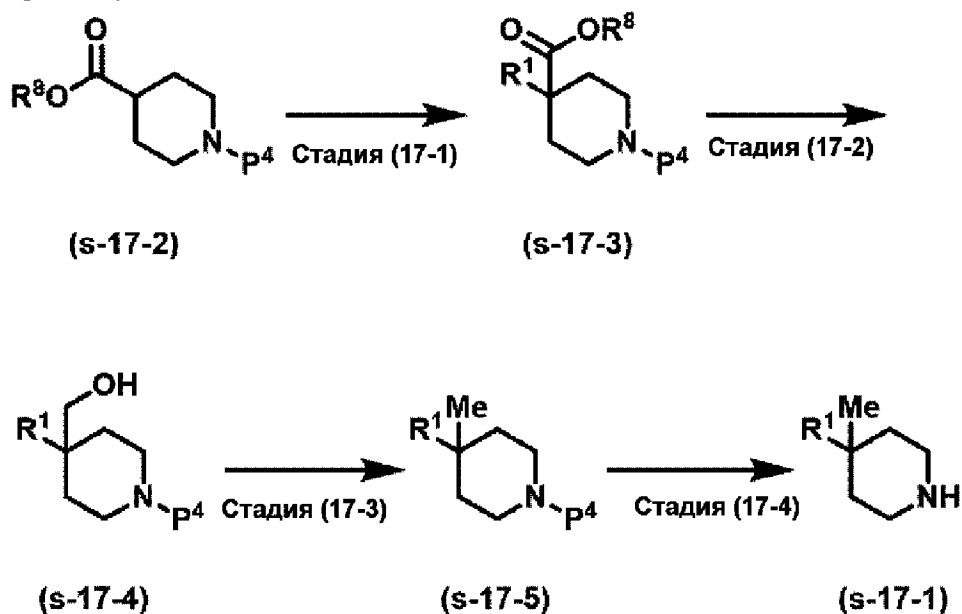
Соединение (s-16-7) может быть получено взаимодействием соединения (s-16-6) в подходящем инертном растворителе по методике стадии (16-2) где восстанавливающий агент может включать боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия.

Стадия (16-6):

Соединение (s-16-8) может быть получено по методике стадии (13-4) с соединением (s-16-7).

Способ получения 17:

В соединениях формулы (s-1-2), соединение формулы (s-17-1) может быть получено, например, следующим способом.



где R^1 такой, как определен в пункте 1 и R^8 представляет собой C_{1-3} алкил.

Стадия (17-1):

Соединение (s-17-3) может быть получено взаимодействием соединения (s-17-2) и алкилирующего агента R^1-X где X представляет собой галоген в подходящем инертном растворителе в условиях реакции алкилирования, аналогично стадии (16-4).

Стадия (17-2):

Соединение (s-17-4) может быть получено взаимодействием соединения (s-17-3) в подходящем инертном растворителе в обычных условиях реакции восстановления. Настоящие условия реакции включают, например, применение ЛАН или DIBAL. Инертный растворитель включает галогенированный углеводный растворитель, такой как хлороформ и дихлорметан; простой эфирный растворитель, такой как диэтиловый эфир, ТГФ и 1,4-диоксан; и ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол и ксилол. Время реакции обычно составляет от примерно 1 часа до 24 часов и температура реакции составляет от -20°C до точки кипения используемого растворителя.

Стадия (17-3):

Соединение (s-17-5) может быть получено взаимодействием соединения (s-17-4) в подходящем инертном растворителе в условиях деоксигенирования Бартона-МакКомби.

Стадия (17-4):

Соединение (s-17-1) может быть получено по методике стадии (13-4) с соединением (s-17-5).

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение поясняется более подробно ниже со ссылками на эталонные примеры, примеры и тесты; однако технический объем настоящего изобретения не должен ограничиваться этим. Следует понимать, что названия соединений, используемые в следующих эталонных примерах и примерах, не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

В настоящем описании могут использоваться сокращения, показанные ниже.

CDCl_3 : дейтерохлороформ

DMCO-d_6 : дейтеродиметилсульфоксид

Rt: время удержания

мин: минута

НАТУ: гексафторфосфат O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетрамилурония

DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

CDI: карбонилдиимидазол

ТГФ: тетрагидрофуран

ТФК: трифторуксусная кислота

ДМФ: N,N-диметилформамид

ДМСО: диметилсульфоксид

CPME: циклопентилметилловый эфир

Woc: *трет*-бутоксикарбонил

Ns: 2-нитробензолсульфонил

Tf: трифторметансульфонил

DBU: диазабициклоундецен

DBN: 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен

LDA: диизопропиламид лития

LHMDS: бис(триметилсилил)амид лития

mCPBA: мета-хлорпербензойная кислота

DABCO: 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан

NMM: N-метилморфолин

ЛАН: алюмогидрид лития

DIBAL: гидрид диизобутилалюминия

Abs: абсолютная конфигурация; каждая химическая структура соединений, описанных вместе с меткой Abs, обведенной квадратной рамкой, показана в абсолютной конфигурации с клиновидной связью. Однако, не все соединения без метки Abs показаны в не абсолютной конфигурации, *т. е.* конфигурация должна быть правильно оценена на основе описания информации о рассматриваемом соединении в настоящем описании и его контекста, а также технических знаний специалиста в данной области техники, с или без отметки Abs.

В колоночной хроматографии и амино хроматографии, использованных в эталонных примерах и примерах, используют колонку с силикагелем и аминоколонку производства YAMAZEN CORPORATION. В качестве TCX (силикагелевой пластины), используемой для очистки TCX, используют силикагель 60F254 (Merck), и в качестве TCX (силикагелевой пластины NH) используют TCX пластину NH (FujiSilysia).

В эталонных примерах и примерах используют реакторы, показанные ниже. Физико-химические данные, описанные в эталонных примерах и примерах, получают с помощью устройств, описанных ниже.

Микроволновый реактор: Biotage AB Initiator

¹H-ЯМР: JEOL JNM-AL400; JEOL JNM-ECS400; Bruker AVANCE 400 Spectrometer

Символы, используемые в ЯМР, определяются следующим образом: с: синглет, д: дублет, дд: дублет дублета, ддд: дублет дублета дублета, дддд: дублет дублета дублета дублета, т: триплет, тд: триплет дублет, кв: квартет, м: мультиплет, ш: широкий синглет или мультиплет и J: константа связи.

Данные ЖХ/МС для каждого соединения в Примерах и Эталонных примерах получены с помощью любого из аппаратов, указанных ниже.

Способ А

Аппарат для определения: ACQUITY™ SQ датчик (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY™ UPLC SYSTEM

Колонка: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм)

Способ В

Аппарат для определения: Shimadzu LCMS-2020

Колонка: Phenomenex Kinetex (C18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм)

Способ С

Аппарат для определения: ACQUITY™ SQ датчик (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY™ UPLC SYSTEM

Колонка: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 мм x 30 мм)

Высокоэффективный жидкостный хроматограф, масс-спектрометр; условия измерения ЖХ/МС следующие, где наблюдаемая [МС (m/z)] обозначена $[M+H]^+$, и время удерживания обозначено R_t (мин). Каждое измеренное значение МС, показанное в рабочих примерах, сопровождается любым из способов А-Д, которые представляют собой способы измерения, используемые для актуальных измерений.

Способ А

Растворитель: А; 0,06% муравьиная кислота/ H_2O , В; 0,06% муравьиная кислота/ацетонитрил

Условие градиента: 0,0-1,3 мин (линейный градиент от В 2% до В 96%)

Скорость потока: 0,8 мл/мин; УФ определение: 220 нм и 254 нм; Температура: 40°C

Далее, данные ЖХ-МС, показанные ниже, измеряют Способом А, если не указано иное.

Способ В

Растворитель: А; 0,05% ТФК/ H_2O , В; ацетонитрил

Условие градиента: 0,0-1,7 мин (линейный градиент от В 10% до В 99%)

Скорость потока: 0,5 мл/мин; УФ определение: 220 нм; Температура: 40°C

Способ С

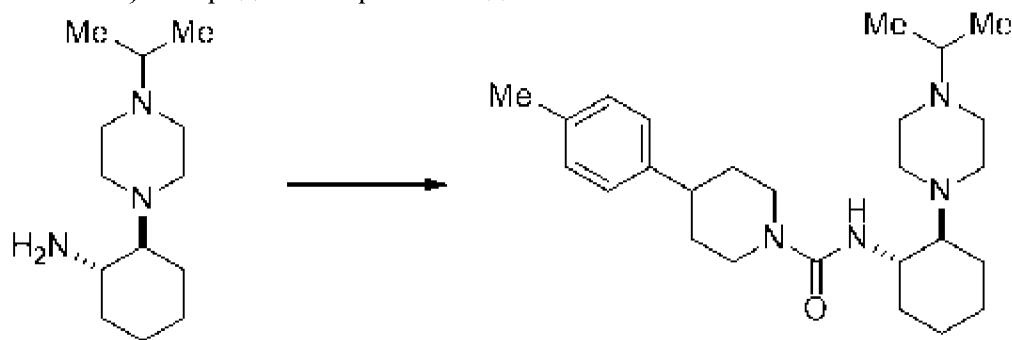
Растворитель: А; 0,05% муравьиная кислота/ H_2O , В; ацетонитрил

Условие градиента: 0,0-1,3 мин (линейный градиент от В 10% до В 95%) 1,3-1,5 мин (В 10%)

Скорость потока: 0,8 мл/мин; УФ определение: 220 нм и 254 нм; Температура: 40°C

Пример 1:

rac-4-(4-Метилфенил)-N-{(1S,2S)-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}пиперидин-1-карбоксамид



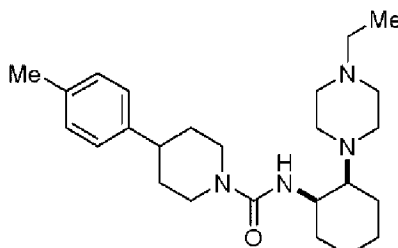
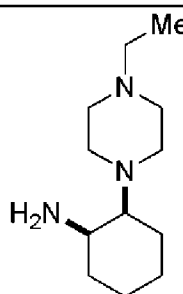
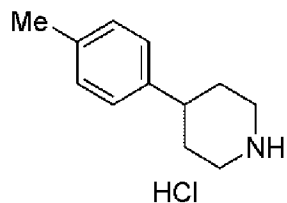
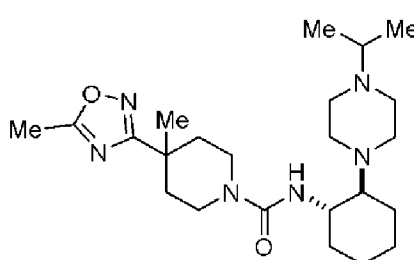
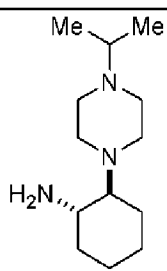
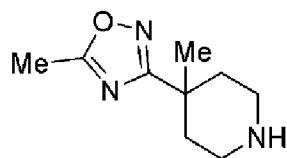
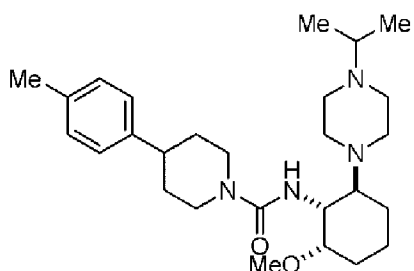
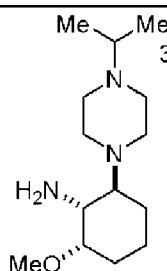
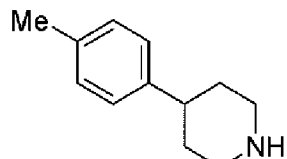
К смеси эталонного примера 1 (211 мг) (Material А), триэтиламина (0,391 мл) и хлороформа (3 мл) добавляют 4-нитрофенилхлорформиат (208 мг) при 0°C и смесь перемешивают при той же температуре в течение 40 минут. К реакционной смеси добавляют 4-(4-метилфенил)пиперидина гидрохлорид (238 мг) (Материал В) при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Воду добавляют к реакционной смеси, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с

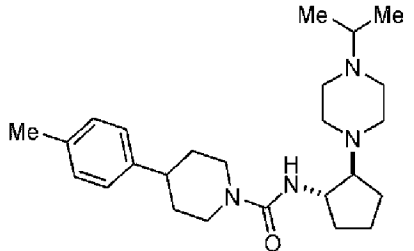
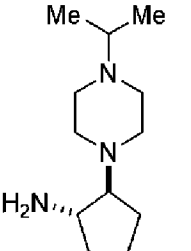
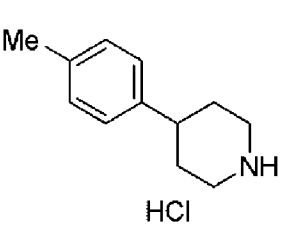
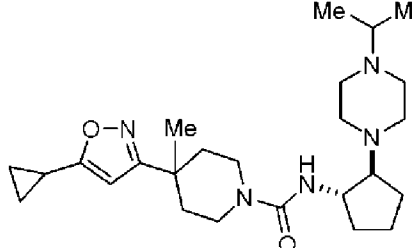
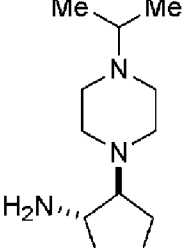
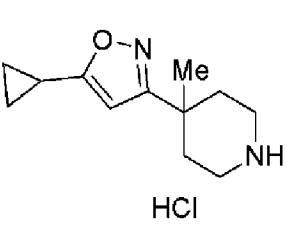
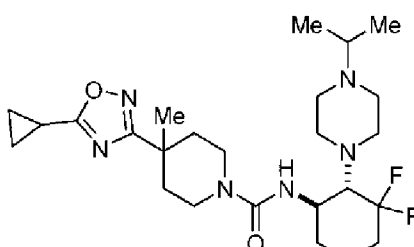
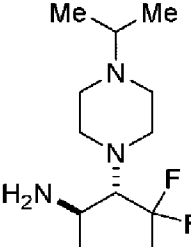
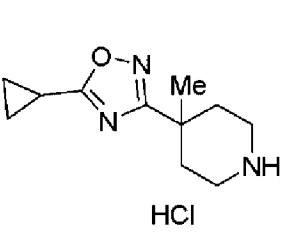
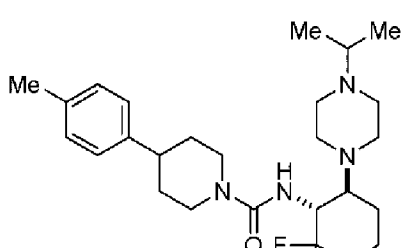
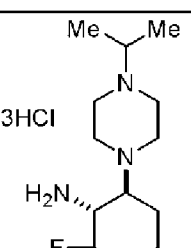
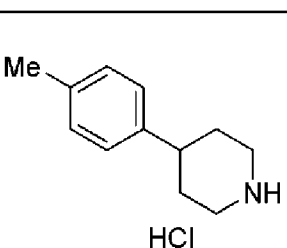
получением указанного в заголовке соединения (346 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, д, $J=6,7$ Гц), 1,04-1,11 (1H, м), 1,12-1,40 (3H, м), 1,58-1,71 (3H, м), 1,76-1,93 (4H, м), 2,27 (1H, дд, $J=10,4, 3,6$ Гц), 2,32 (3H, с), 2,35-2,54 (6H, м), 2,54-2,65 (3H, м), 2,65-2,75 (2H, м), 2,78-2,91 (2H, м), 3,25-3,33 (1H, м), 4,08-4,19 (2H, м), 5,76 (1H, с), 7,09 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,12 (2H, д, $J=8,8$ Гц).

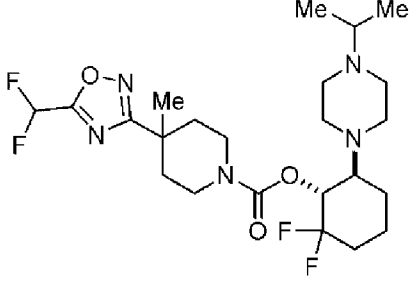
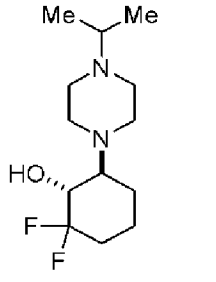
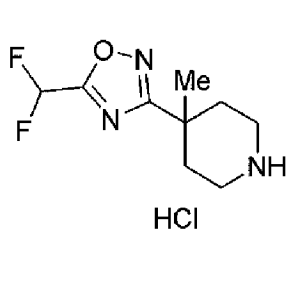
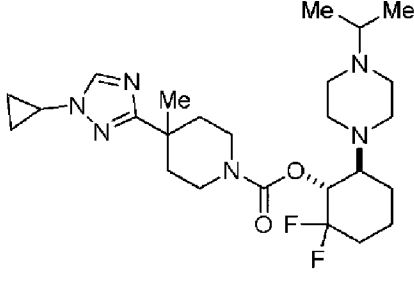
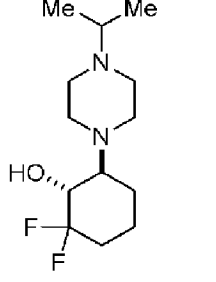
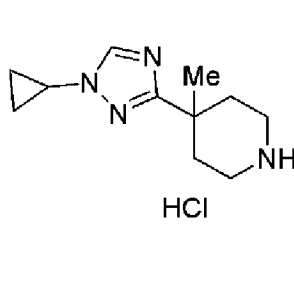
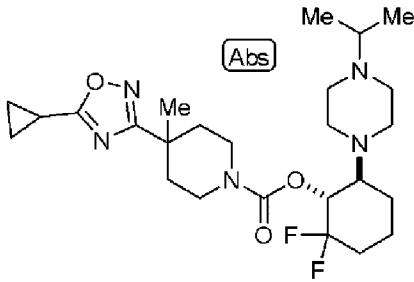
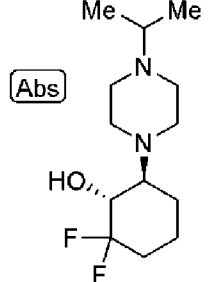
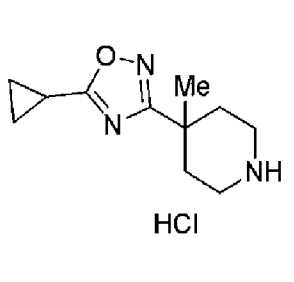
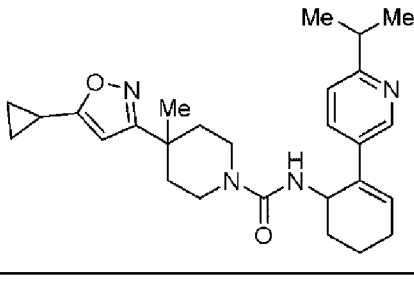
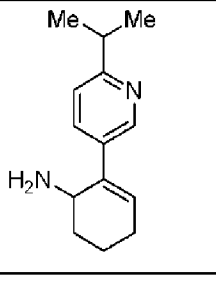
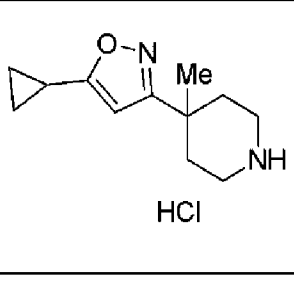
Примеры 2-16:

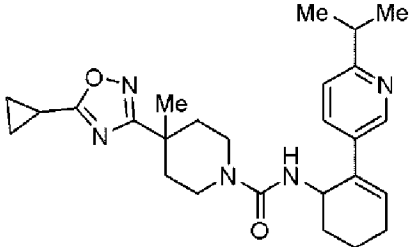
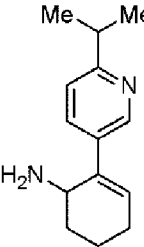
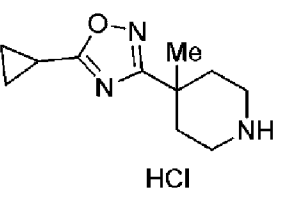
Соединения из примеров 2-16 показанные в таблице ниже, получают по методике примера 1, с применением коммерческих соединений или соединений из эталонных примеров, которые соответствуют материалу А и материалу В, описанному в примере 1.

Пример	Структура	Материал А	Материал В
	Спектральные данные		
2		Эталонный пример 3	Коммерческий продукт
			 HCl
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,07 (3H, т, J = 7,3 Гц), 1,12-1,35 (6H, м), 1,36-1,45 (2H, м), 1,56-1,69 (2H, м), 1,80-1,88 (2H, м), 1,89-1,96 (1H, м), 2,12-2,20 (1H, м), 2,30-2,58 (11H, м), 2,59-2,70 (2H, м), 2,80-2,91 (2H, м), 3,98-4,04 (1H, м), 4,07-4,15 (2H, м), 5,16 (1H, с), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Гц),			
3		Эталонный пример 1	Коммерческий продукт
			 HCl
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,14-1,28 (3H, м), 1,32 (3H, с), 1,58-1,68 (3H, м), 1,76-1,82 (1H, м), 1,83-1,91 (1H, м), 2,19-2,30 (3H, м), 2,34-2,53 (6H, м), 2,53-2,62 (6H, м), 2,62-2,71 (2H, м), 3,07 (2H, ддд, J = 13,2, 10,4, 2,8 Гц), 3,20-3,31 (1H, м), 3,63-3,74 (2H, м), 5,70 (1H, с),			
4		Эталонный пример 4	Коммерческий продукт
			 HCl
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,15-1,35 (4H, м), 1,42-1,58 (2H, м), 1,58-1,71 (2H, м), 1,81-1,90 (2H, м), 1,91-2,01 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,38-2,63 (8H, м), 2,63-2,71 (3H, м), 2,72-2,95 (3H, м), 3,35 (3H, с), 3,50-3,57 (1H, м), 4,01-4,06 (1H, м), 4,06-4,23 (2H, м), 5,53 (1H, д, J = 3,7 Гц), 7,09 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,12 (2H, д, J = 8,2 Гц),			
5		Эталонный пример 5	Коммерческий продукт

			 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,06 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,35-1,48 (1H, м), 1,48-1,73 (5H, м), 1,78-1,91 (2H, м), 2,12-2,25 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,39-2,79 (12H, м), 2,79-2,93 (2H, м), 3,96-4,12 (3H, м), 4,63 (1H, с), 7,09 (2H, д, J = 7,9 Гц), 7,12 (2H, д, J = 7,9 Гц),		
6		Эталонный пример 5	Эталонный пример 20
		 HCl	
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-0,99 (2H, м), 0,99-1,09 (8H, м), 1,26 (3H, с), 1,35-1,45 (1H, м), 1,46-1,76 (6H, м), 1,80-1,90 (1H, м), 1,94-2,10 (3H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,37-2,84 (9H, м), 3,08-3,17 (2H, м), 3,52-3,64 (2H, м), 3,98-4,08 (1H, м), 4,61 (1H, с), 5,77 (1H, с),		
7		Эталонный пример 7	Эталонный пример 8
		 HCl	
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,80-0,91 (1H, м), 1,02 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,03 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,18-1,23 (4H, м), 1,24-1,28 (2H, м), 1,31 (3H, с), 1,53-1,70 (2H, м), 1,92-2,28 (5H, м), 2,28-2,69 (7H, м), 2,73-2,81 (2H, м), 3,02-3,14 (4H, м), 3,52-3,63 (1H, м), 3,63-3,75 (2H, м), 5,52 (1H, с),		
8		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт
		 HCl	
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,96-1,52 (11H, м), 1,70-1,93 (3H, м), 1,94-2,08 (2H, м), 2,13-2,26 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,42-3,27 (12H, м), 4,02-4,26 (3H, м), 4,61 (1H, д, J = 6,7 Гц), 7,08 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,12		

	(2H, д, J = 8,5 Гц),		
9		Эталонный пример 6	Эталонный пример 8
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,46-1,63 (6H, м), 1,12-1,24 (4H, м), 1,24-1,39 (5H, м), 1,39-1,50 (1H, м), 1,51-1,71 (3H, м), 1,86-1,96 (1H, м), 2,07-2,29 (4H, м), 2,31-2,59 (6H, м), 2,59-2,74 (2H, м), 2,74-2,89 (2H, м), 2,93-3,17 (1H, м), 3,18-3,41 (1H, м), 3,62-3,83 (1H, м), 3,83-4,00 (1H, м), 4,82-5,00 (1H, м),		
10		Эталонный пример 6	Коммерческий продукт
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,88-1,10 (6H, м), 1,23-1,39 (1H, м), 1,33 (3H, с), 1,40-1,51 (1H, м), 1,53-2,99 (2H, м), 1,73-1,83 (1H, м), 1,83-1,96 (1H, м), 2,06-2,31 (3H, м), 2,31-2,60 (9H, м), 2,60-2,86 (3H, м), 2,90-3,16 (1H, м), 3,16-3,42 (1H, м), 3,63-3,86 (1H, м), 3,86-4,03 (1H, м), 4,83-5,00 (1H, м),		
11		Эталонный пример 6	Эталонный пример 20
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,90-1,10 (10H, м), 1,15-1,37 (5H, м), 1,37-1,50 (1H, м), 1,53-1,81 (4H, м), 1,83-1,95 (1H, м), 1,95-2,24 (4H, м), 2,24-2,71 (7H, м), 2,71-2,87 (2H, м), 3,01-3,49 (2H, м), 3,60-3,81 (1H, м), 3,81-3,97 (1H, м), 4,83-5,00 (1H, м), 5,77 (1H, с),		
12		Эталонный пример 6	Эталонный пример 10

			 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,82-1,12 (6H, м), 1,23-1,50 (5H, м), 1,56-1,83 (4H, м), 1,85-1,97 (1H, м), 2,10-2,33 (3H, м), 2,33-2,73 (8H, м), 2,73-2,88 (2H, м), 2,95-3,22 (1H, м), 3,21-3,48 (1H, м), 3,65-3,84 (1H, м), 3,86-4,04 (1H, м), 4,85-5,00 (1H, м), 6,79 (1H, т, J = 52,3 Гц),		
13		Эталонный пример 6 	Эталонный пример 27  HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,83-1,15 (10H, м), 1,18-1,34 (1H, м), 1,29 (3H, с), 1,34-1,50 (1H, м), 1,52-1,72 (3H, м), 1,72-1,82 (1H, м), 1,83-1,97 (1H, м), 2,08-2,21 (1H, м), 2,21-2,60 (8H, м), 2,60-2,73 (2H, м), 2,73-2,89 (2H, м), 2,91-3,11 (1H, м), 3,14-3,37 (1H, м), 3,42-3,59 (1H, м), 3,59-3,83 (1H, м), 3,83-4,03 (1H, м), 4,79-5,02 (1H, м), 8,00 (1H, с),		
14		Эталонный пример 42 	Эталонный пример 8  HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,46-1,63 (6H, м), 1,12-1,24 (4H, м), 1,24-1,39 (5H, м), 1,39-1,50 (1H, м), 1,51-1,71 (3H, м), 1,86-1,96 (1H, м), 2,07-2,29 (4H, м), 2,31-2,59 (6H, м), 2,59-2,74 (2H, м), 2,74-2,89 (2H, м), 2,93-3,17 (1H, м), 3,18-3,41 (1H, м), 3,62-3,83 (1H, м), 3,83-4,00 (1H, м), 4,82-5,00 (1H, м),		
15		Эталонный пример 44 	Эталонный пример 20  HCl

	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,89-0,98 (2H, м), 0,98-1,06 (2H, м), 1,18 (3H, с), 1,28 (6H, д, J = 7,3 Гц), 1,32-1,41 (1H, м), 1,41-1,54 (1H, м), 1,54-1,79 (2H, м), 1,79-2,05 (5H, м), 2,12-2,32 (2H, м), 2,91-3,09 (3H, м), 3,35-3,44 (1H, м), 3,50-3,59 (1H, м), 4,37 (1H, д, J = 7,9 Гц), 4,90-4,97 (1H, м), 5,72 (1H, с), 6,26 (1H, дд, J = 3,7, 3,7 Гц), 7,10 (1H, д, J = 8,3 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 8,3, 2,0 Гц), 8,55 (1H, д, J = 2,0 Гц),		
16		Эталонный пример 44	Эталонный пример 8
			 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,15-1,20 (4H, м), 1,23 (3H, с), 1,24-1,32 (1H, м), 1,28 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,37 (1H, ддд, J = 14,1, 10,3, 3,6 Гц), 1,50 (1H, ддд, J = 14,1, 10,3, 3,8 Гц), 1,69-1,79 (1H, м), 1,79-1,97 (2H, м), 2,02-2,18 (3H, м), 2,18-2,34 (2H, м), 2,84-3,09 (3H, м), 3,39-3,48 (1H, м), 3,53-3,61 (1H, м), 4,36 (1H, д, J = 7,9 Гц), 4,91-4,98 (1H, м), 6,27 (1H, дд, J = 4,0, 4,0 Гц), 7,10 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 8,2, 2,1 Гц), 8,56 (1H, д, J = 2,1 Гц),		

Химические наименования примера 2 - примера 16 перечислены ниже.

Пример 2: *rac*-N-[(1R,2S)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил]-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 3: *rac*-4-метил-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1S,2S)-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 4: *rac*-N-{(1R,2S,6S)-2-methокси-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 5: *rac*-4-(4-метилфенил)-N-{(1S,2S)-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклопентил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 6: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-4-метил-N-{(1S,2S)-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклопентил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 7: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,2S)-3,3-дифтор-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 8: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 9: *rac*-(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Пример 10: *rac*-(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-метил-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Пример 11: *rac*-(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Пример 12: *rac*-(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-[5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Пример 13: *rac*-(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-(1-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Пример 14: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

Пример 15: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-4-метил-N-{2-[6-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]циклогекс-2-ен-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид

Пример 16: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метил-N-{2-[6-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]циклогекс-2-ен-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид

Пример 17:

rac-N-[(1S,2S)-2-(4-Этилпиперазин-1-ил)циклогексил]-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

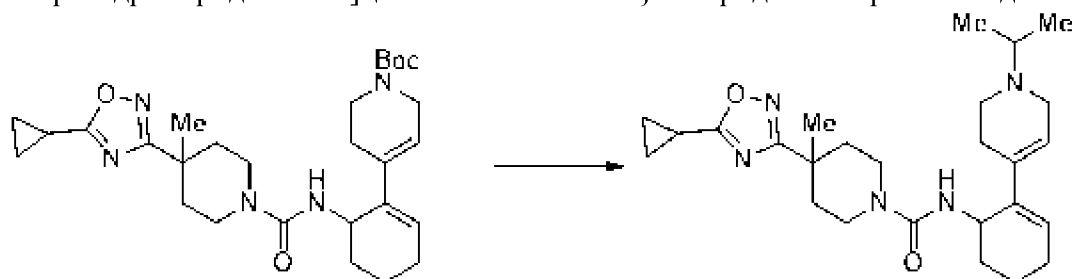


К смеси эталонного примера 2 (73,7 мг), ацетата натрия (18,9 мг), ацетальдегида (0,054 мл) и дихлорметана (2 мл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (122 мг) при 0°C, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1,5 часов. Воду добавляют к реакционной смеси при 0°C и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *in vacuo* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,02-1,12 (1H, м), 1,07 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,14-1,41 (3H, м), 1,57-1,71 (3H, м), 1,75-1,96 (5H, м), 2,16-2,78 (15H, м), 2,78-2,90 (2H, м), 3,24-3,39 (1H, м), 4,05-4,18 (2H, м), 5,72 (1H, с), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц).

Пример 18:

rac-4-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метил-N-{2-[1-(пропан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]циклогекс-2-ен-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид



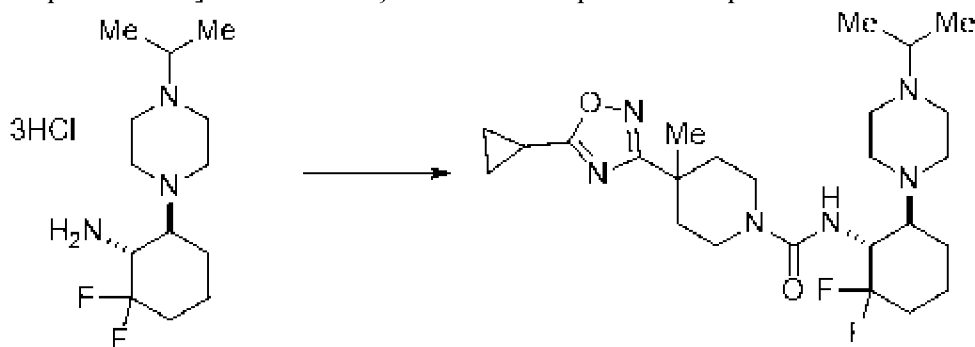
К раствору эталонного примера 13 (13,5 мг) в хлороформе (2 мл) добавляют раствор хлороводорода/уксусной кислоты (4 М, 0,198 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционную смесь концентрируют *in vacuo*. К полученному остатку

добавляют ацетат натрия (8,66 мг), ацетон (0,058 мл) и хлороформ (2 мл). К смеси добавляют триацетоксиборгидрид натрия (33,6 мг) при 0°C и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду при температуре льда, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,07 (6H, д, J=6,1 Гц), 1,17-1,22 (4H, м), 1,23-1,32 (2H, м), 1,29 (3H, с), 1,43-1,66 (3H, м), 1,91-1,98 (1H, м), 2,08-2,26 (6H, м), 2,26-2,41 (1H, м), 2,50 (1H, ддд, J=11,2, 7,2, 4,8 Гц), 2,63-2,76 (2H, м), 2,97-3,13 (3H, м), 3,13-3,23 (1H, м), 3,52-3,63 (2H, м), 4,43 (1H, д, J=7,3 Гц), 4,63-4,69 (1H, м), 5,78-5,84 (1H, м), 5,85-5,91 (1H, м).

Пример 19:

rac-4-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

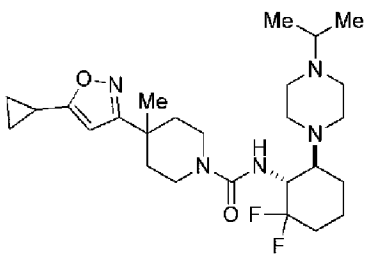
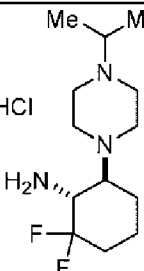
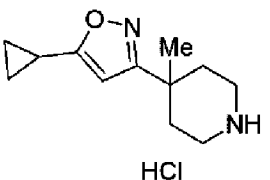
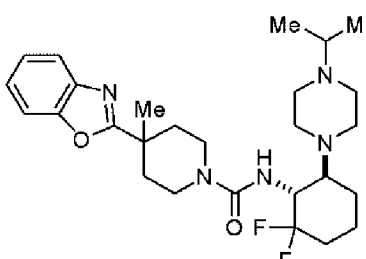
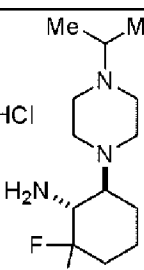
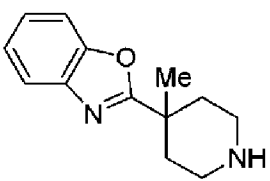
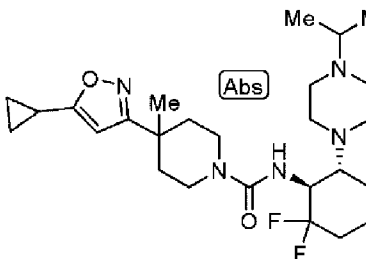
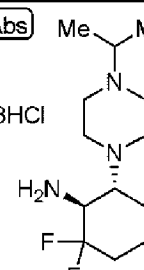
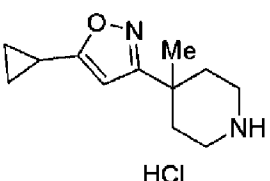


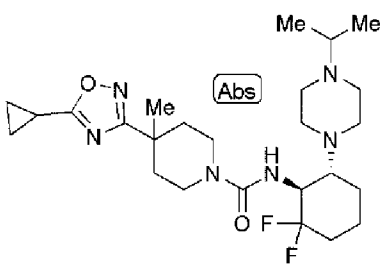
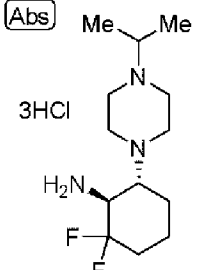
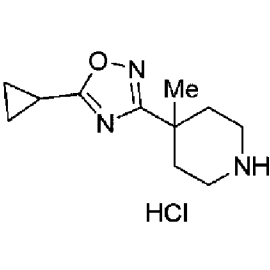
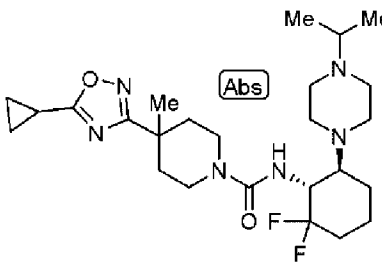
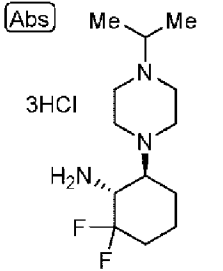
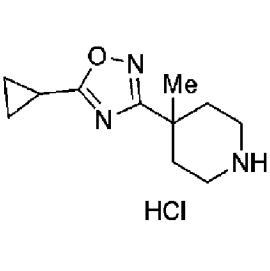
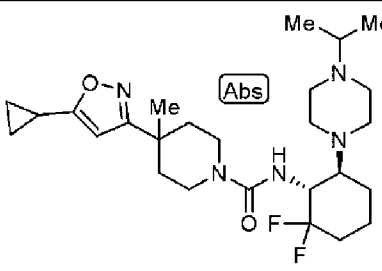
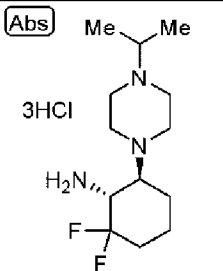
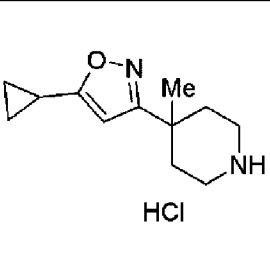
К смеси эталонного примера 14 (84,6 мг) (Материал А), триэтиламина (0,318 мл) и хлороформа (2 мл) добавляют трифосген (27,1 мг) при 0°C, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 40 минут. К реакционной смеси добавляют эталонный пример 8 (66,7 мг) (Материал В) при 0°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (99,1 мг).

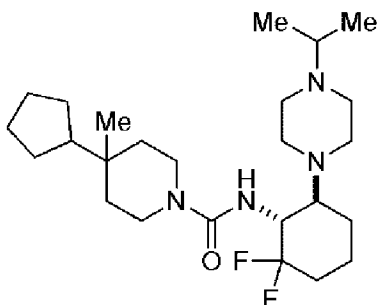
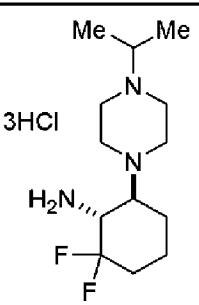
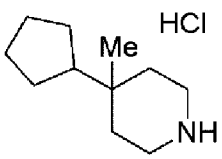
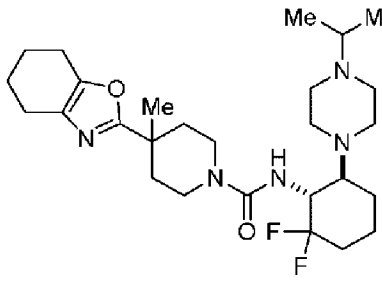
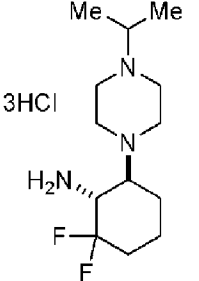
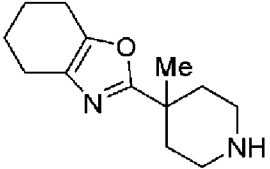
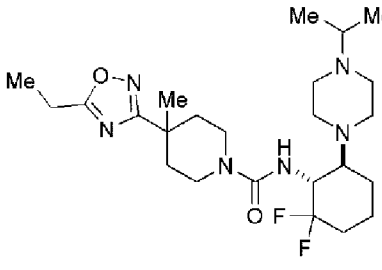
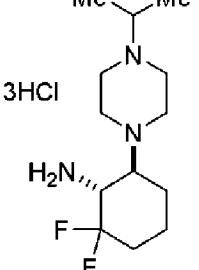
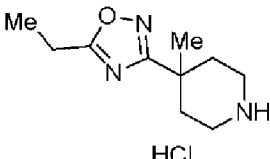
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,01 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,17-1,22 (4H, м), 1,23-1,30 (1H, м), 1,30-1,48 (2H, м), 1,31 (3H, с), 1,57-1,70 (2H, м), 1,75-1,84 (1H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,10-2,27 (4H, м), 2,32-2,53 (7H, м), 2,53-2,64 (1H, м), 2,68-2,78 (2H, м), 3,08 (1H, ддд, J=13,6, 10,7, 3,1 Гц), 3,16 (1H, ддд, J=13,6, 10,7, 3,1 Гц), 3,66 (1H, ддд, J=13,6, 4,7, 4,1 Гц), 3,77 (1H, ддд, J=13,6, 4,7, 4,1 Гц), 4,10-4,21 (1H, м), 4,54 (1H, д, J=7,3 Гц).

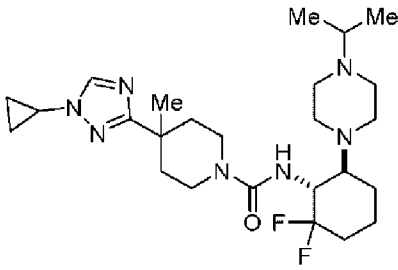
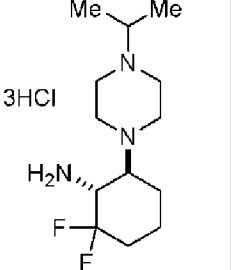
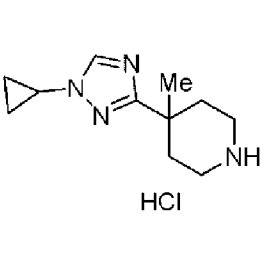
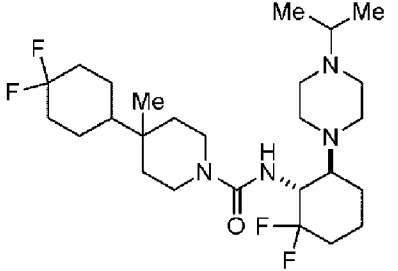
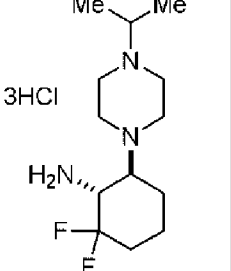
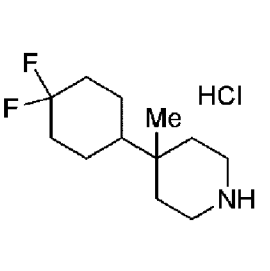
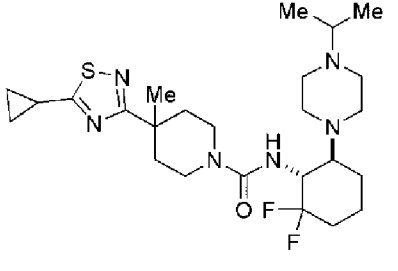
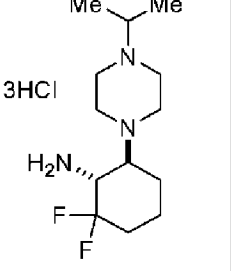
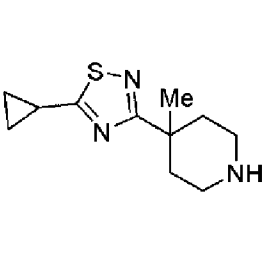
Примеры 20-76:

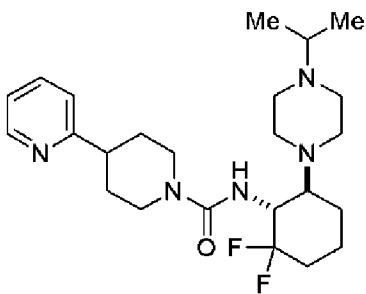
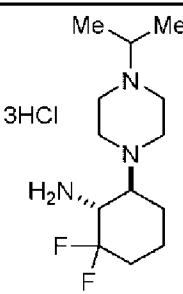
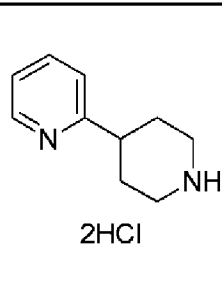
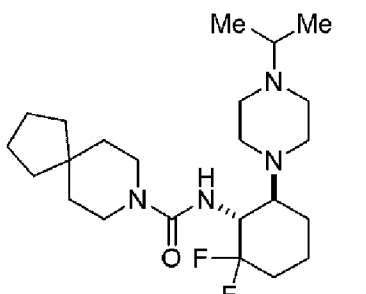
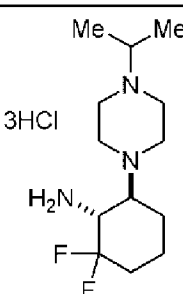
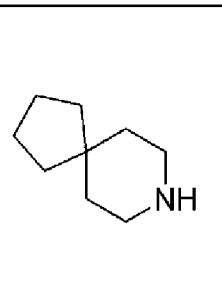
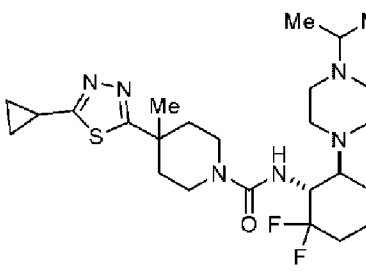
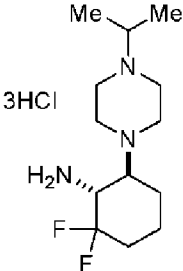
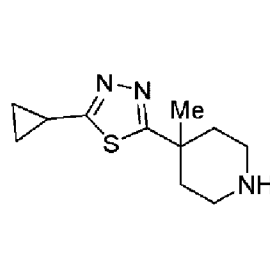
Соединения из примеров 20-76 показанные в таблице ниже, получают по методике примера 19, с применением коммерческих соединений или соединений из эталонных примеров которые соответствуют материалу А и материалу В, описанному в примере 19.

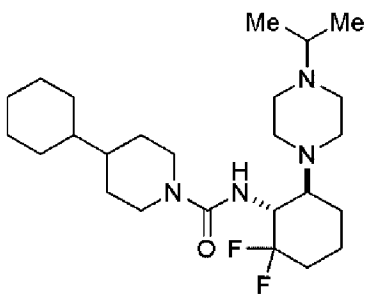
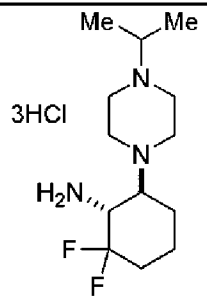
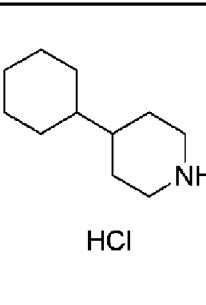
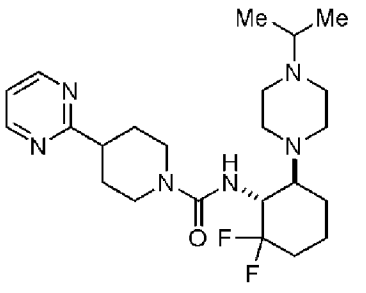
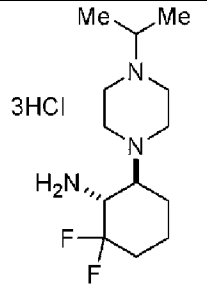
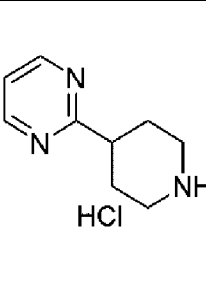
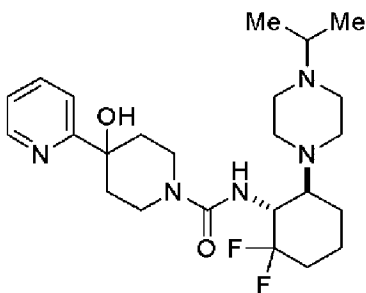
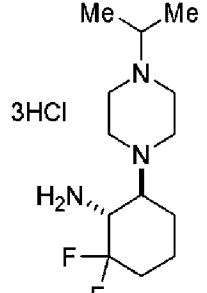
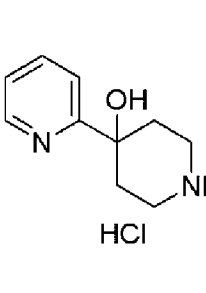
Пример	Структура	Материал А	Материал В
	Спектральные данные		
20		Эталонный пример 14	Эталонный пример 20
		 3HCl	 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,19 (10H, м), 1,27 (3H, с), 1,30-1,74 (3H, м), 1,75-1,88 (3H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 1,97-2,04 (1H, м), 2,05-2,27 (3H, м), 2,32-2,67 (8H, м), 2,69-2,81 (2H, м), 3,12-3,29 (2H, м), 3,57-3,68 (1H, м), 3,68-3,80 (1H, м), 4,08-4,25 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,3 Гц), 5,77 (1H, с),		
21		Эталонный пример 14	Эталонный пример 21
		 3HCl	
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,22-1,43 (2H, м), 1,45 (3H, с), 1,63-1,86 (4H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,11-2,22 (1H, м), 2,28-2,54 (10H, м), 2,68-2,78 (2H, м), 3,11-3,26 (2H, м), 3,76 (1H, ддд, J = 13,5, 4,1, 4,0 Гц), 3,84 (1H, ддд, J = 13,5, 4,1, 4,0 Гц), 4,09-4,22 (1H, м), 4,56 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,29-7,35 (2H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 7,67-7,72 (1H, м),		
22		Эталонный пример 15'	Эталонный пример 20
		 3HCl	 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-0,98 (2H, м), 1,00-1,08 (2H, м), 1,13 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,28 (3H, с), 1,28-1,47 (3H, м), 1,47-1,88 (5H, м), 1,90-2,25 (5H, м), 2,25-3,07 (8H, м), 3,13-3,03 (2H, м), 3,58-3,74 (2H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц), 5,78 (1H, с),		
23		Эталонный пример 15'	Эталонный пример 8

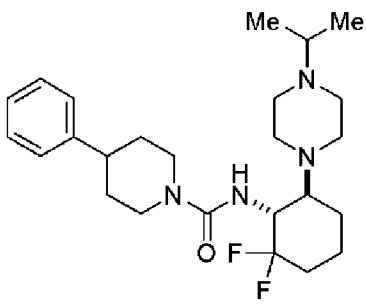
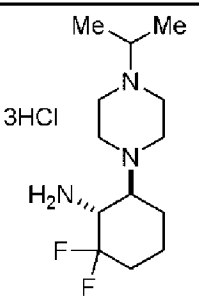
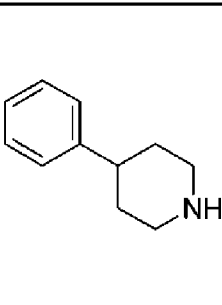
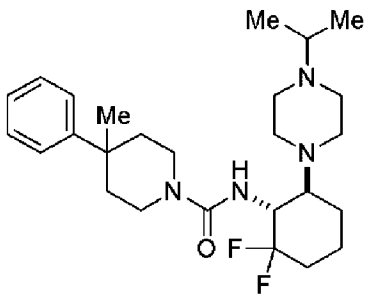
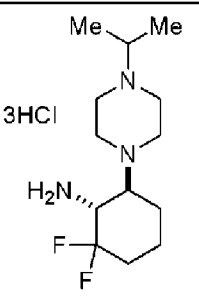
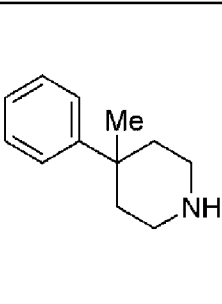
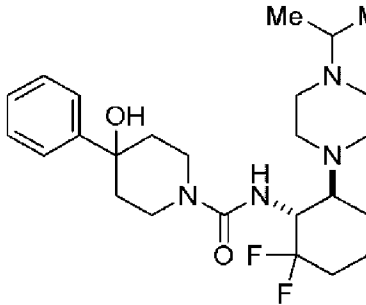
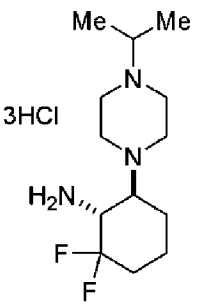
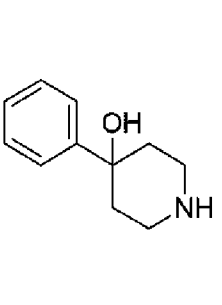
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,97-1,16 (6H, м), 1,16-1,26 (4H, м), 1,26-1,44 (3H, м), 1,31 (3H, с), 1,47-1,75 (5H, м), 1,75-1,88 (2H, м), 1,88-2,03 (1H, м), 2,09-2,28 (4H, м), 2,28-3,01 (6H, м), 3,01-3,26 (2H, м), 3,58-3,84 (2H, м), 4,06-4,26 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
24		Эталонный пример 15	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,01 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,17-1,22 (4H, м), 1,23-1,30 (1H, м), 1,30-1,48 (2H, м), 1,31 (3H, с), 1,57-1,70 (2H, м), 1,75-1,84 (1H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,10-2,27 (4H, м), 2,32-2,53 (7H, м), 2,53-2,64 (1H, м), 2,68-2,78 (2H, м), 3,08 (1H, ддд, J = 13,6, 10,7, 3,1 Гц), 3,16 (1H, ддд, J = 13,6, 10,7, 3,1 Гц), 3,66 (1H, ддд, J = 13,6, 4,7, 4,1 Гц), 3,77 (1H, ддд, J = 13,6, 4,7, 4,1 Гц), 4,10-4,21 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
25		Эталонный пример 15	Эталонный пример 20
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,19 (10H, м), 1,27 (3H, с), 1,30-1,74 (3H, м), 1,75-1,88 (3H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 1,97-2,04 (1H, м), 2,05-2,27 (3H, м), 2,32-2,67 (8H, м), 2,69-2,81 (2H, м), 3,12-3,29 (2H, м), 3,57-3,68 (1H, м), 3,68-3,80 (1H, м), 4,08-4,25 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,3 Гц), 5,77 (1H, с),		
26		Эталонный пример 14	Эталонный пример 22

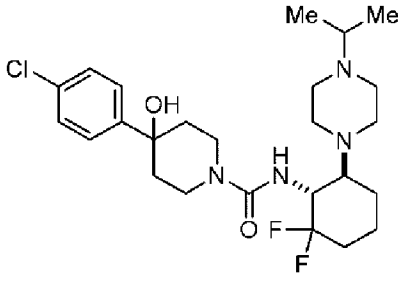
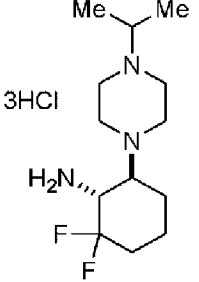
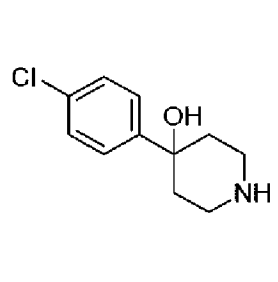
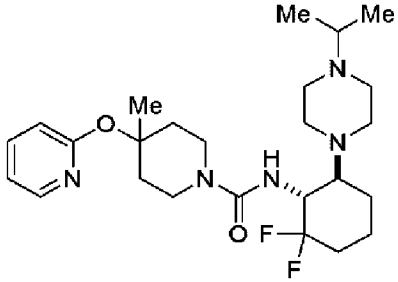
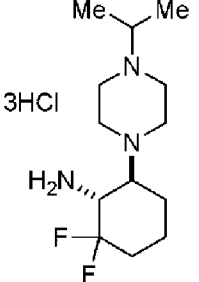
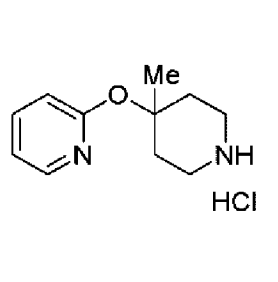
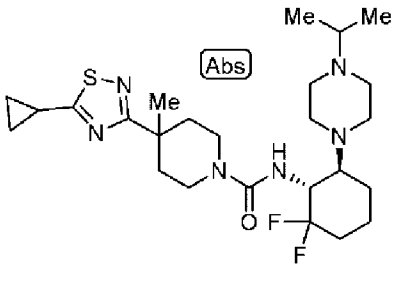
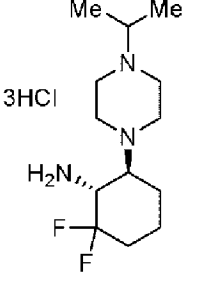
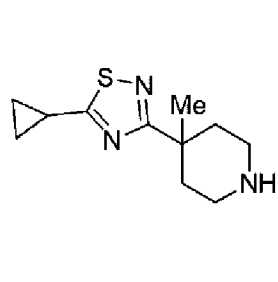
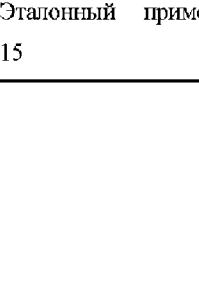
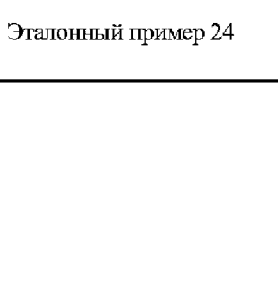
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,84-0,91 (4H, м), 1,02 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,20-1,31 (3H, м), 1,31-1,41 (2H, м), 1,45 (3H, с), 1,46-1,59 (3H, м), 1,66-1,85 (3H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,35-2,55 (7H, м), 2,55-2,66 (1H, м), 2,67-2,79 (2H, м), 2,98-3,13 (2H, м), 3,18 (1H, ддд, J = 13,8, 10,5, 3,6 Гц), 3,59 (1H, ддд, J = 13,8, 4,6, 3,6 Гц), 3,63-3,79 (2H, м), 4,10-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
27		Эталонный пример 14 	Эталонный пример 19 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,28-1,46 (2H, м), 1,32 (3H, с), 1,57-1,66 (2H, м), 1,74-1,88 (6H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,35-2,54 (9H, м), 2,54-2,63 (3H, м), 2,69-2,78 (2H, м), 3,09 (1H, ддд, J = 13,8, 10,5, 2,9 Гц), 3,17 (1H, ддд, J = 13,8, 10,5, 2,9 Гц), 3,65 (1H, ддд, J = 13,8, 4,1, 4,1 Гц), 3,79 (1H, ддд, J = 13,8, 4,1, 4,1 Гц), 4,08-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
28		Эталонный пример 14 	Эталонный пример 9 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,00 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,20-1,43 (3H, м), 1,33 (3H, с), 1,39 (3H, т, J = 7,7 Гц), 1,61-1,74 (2H, м), 1,75-1,86 (1H, м), 1,89-1,98 (1H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,34-2,54 (7H, м), 2,54-2,64 (1H, м), 2,70-2,78 (2H, м), 2,89 (2H, q, J = 7,7 Гц), 3,09 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,17 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,66 (1H, ддд, J = 13,6, 4,4, 4,4 Гц), 3,79 (1H, ддд, J = 13,6, 4,4, 4,4 Гц), 4,08-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
29		Эталонный пример 14	Эталонный пример 27

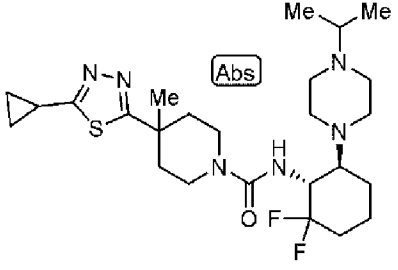
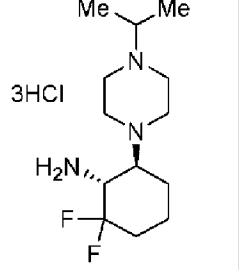
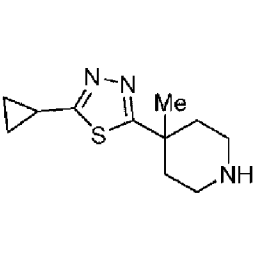
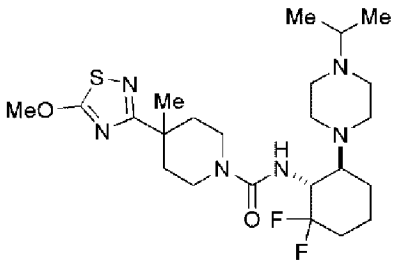
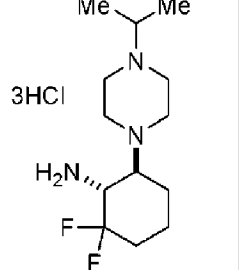
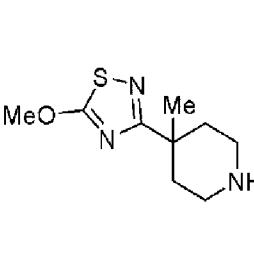
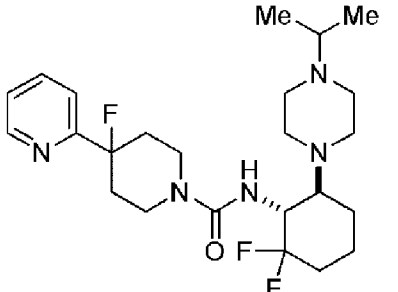
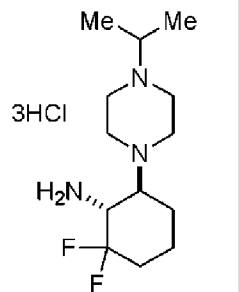
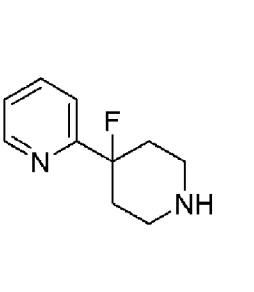
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,94-1,15 (10H, м), 1,16-1,47 (3H, м), 1,29 (3H, с), 1,52-1,87 (5H, м), 1,87-1,99 (1H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,23-2,36 (2H, м), 2,37-2,92 (8H, м), 2,97-3,08 (1H, м), 3,08-3,19 (1H, м), 3,43-3,65 (2H, м), 3,72-3,84 (1H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,9 Гц), 8,00 (1H, с),		
30		Эталонный пример 14	Эталонный пример 23
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,10-1,21 (1H, м), 1,22-1,51 (9H, м), 1,54-1,86 (5H, м), 1,61 (3H, с), 1,89-1,98 (1H, м), 2,08-2,23 (3H, м), 2,32-2,55 (7H, м), 2,55-2,65 (1H, м), 2,68-2,79 (2H, м), 3,01-3,19 (2H, м), 3,66 (1H, ддд, J = 13,6, 4,4, 3,2 Гц), 3,78 (1H, ддд, J = 13,6, 4,4, 3,2 Гц), 4,09-4,23 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
31		Эталонный пример 14	Эталонный пример 28
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,01 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,11-1,18 (2H, м), 1,22-1,35 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,35-1,47 (1H, м), 1,62-1,75 (2H, м), 1,75-1,85 (1H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,31-2,62 (11H, м), 2,67-2,78 (2H, м), 3,01 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,10 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,65 (1H, ддд, J = 14,0, 4,3, 4,3 Гц), 3,79 (1H, ддд, J = 14,0, 4,3, 4,3 Гц), 4,08-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
32		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

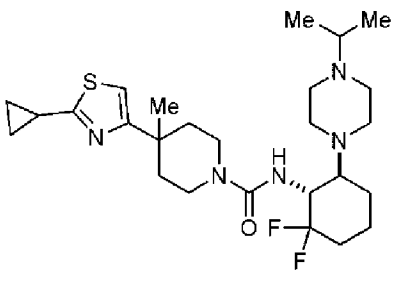
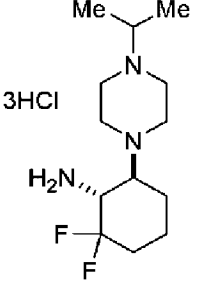
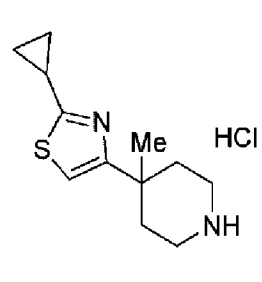
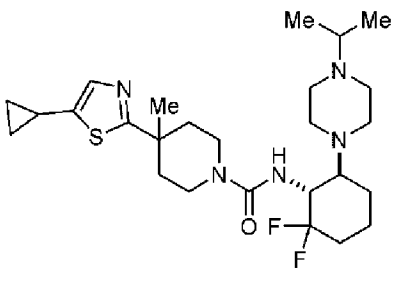
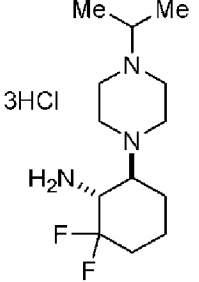
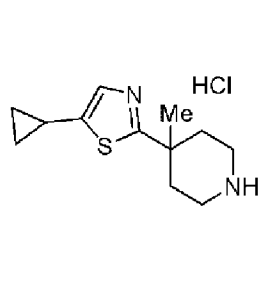
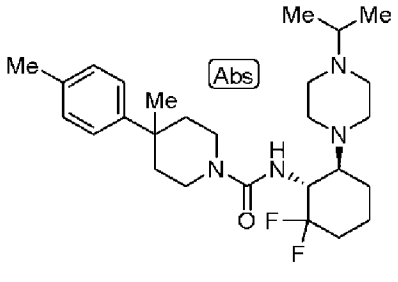
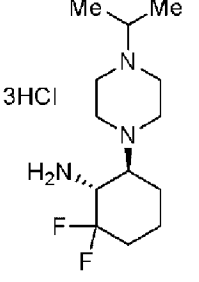
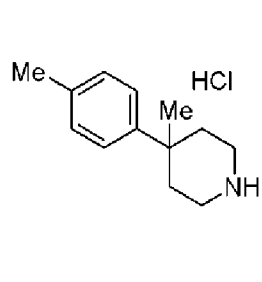
		 3HCl	 2HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,21-1,49 (2H, м), 1,62-1,88 (4H, м), 1,89-2,06 (3H, м), 2,10-2,23 (1H, м), 2,34-2,66 (8H, м), 2,70-2,83 (2H, м), 2,85-3,07 (3H, м), 4,05-4,30 (3H, м), 4,60 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,10-7,18 (2H, м), 7,62 (1H, ддд, J = 8,0, 8,0, 1,6 Гц), 8,52 (1H, дд, J = 4,8, 1,6 Гц),		
33		Эталонный пример 14  3HCl	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,20-1,53 (10H, м), 1,54-1,66 (4H, м), 1,66-1,86 (3H, м), 1,88-1,98 (1H, м), 2,08-2,24 (1H, м), 2,26-2,56 (6H, м), 2,56-2,69 (1H, м), 2,69-2,82 (2H, м), 3,20-3,51 (4H, м), 4,06-4,25 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
34		Эталонный пример 14  3HCl	Эталонный пример 24 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01-1,23 (10H, м), 1,23-1,46 (4H, м), 1,43 (3H, с), 1,60-1,74 (1H, м), 1,74-1,87 (3H, м), 1,92-2,03 (1H, м), 2,11-2,29 (3H, м), 2,31-2,40 (1H, м), 2,40-3,14 (8H, м), 3,26-3,38 (2H, м), 3,58-3,71 (2H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
35		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

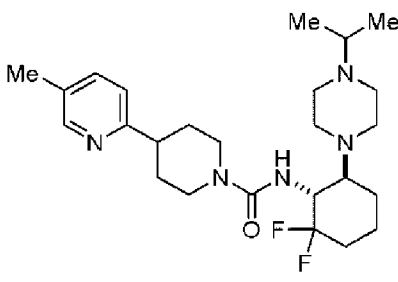
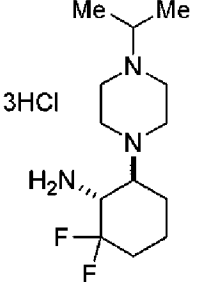
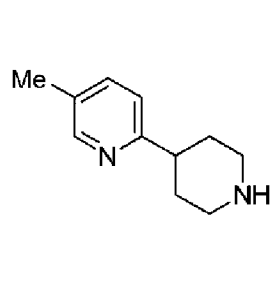
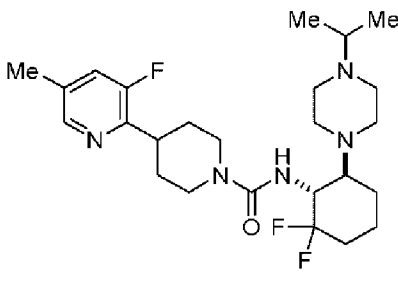
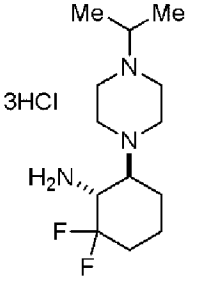
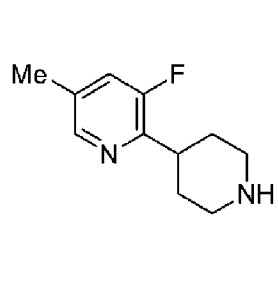
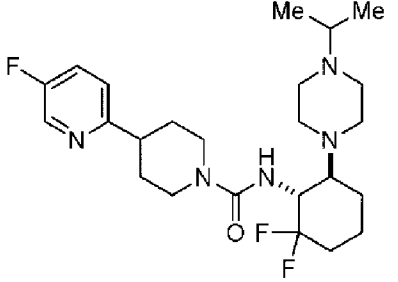
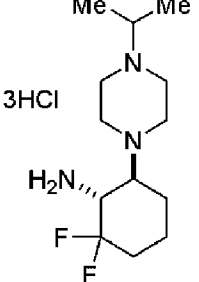
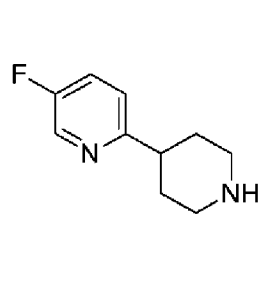
		 3HCl	 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,82-1,07 (3H, м), 1,03 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,07-1,49 (11H, м), 1,49-1,86 (6H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,09-2,25 (1H, м), 2,34-2,56 (7H, м), 2,56-2,67 (1H, м), 2,67-2,87 (4H, м), 3,89-3,99 (1H, м), 4,05-4,27 (2H, м), 4,49 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
36		Эталонный пример 14  3HCl	Коммерческий продукт  HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,21-1,49 (2H, м), 1,61-2,00 (5H, м), 2,01-2,12 (2H, м), 2,12-2,24 (1H, м), 2,29-2,64 (8H, м), 2,68-2,81 (2H, м), 2,87-3,00 (1H, м), 3,00-3,14 (2H, м), 3,97-4,09 (1H, м), 4,09-4,29 (2H, м), 4,58 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,13 (1H, т, J = 4,8 Гц), 8,67 (2H, д, J = 4,8 Гц),		
37		Эталонный пример 14  3HCl	Коммерческий продукт  HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,51 (2H, м), 1,59-1,90 (4H, м), 1,90-2,07 (3H, м), 2,10-2,24 (1H, м), 2,34-2,65 (8H, м), 2,69-2,82 (2H, м), 3,33-3,50 (2H, м), 3,92-4,10 (2H, м), 4,13-4,28 (1H, м), 4,64 (1H, д, J = 8,0 Гц), 5,30 (1H, bs), 7,23 (1H, ддд, J = 8,0, 8,0, 1,6 Гц), 7,32 (1H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 7,71 (1H, ддд, J = 8,0, 8,0, 1,6 Гц), 8,51-8,55 (1H, м),		
38		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

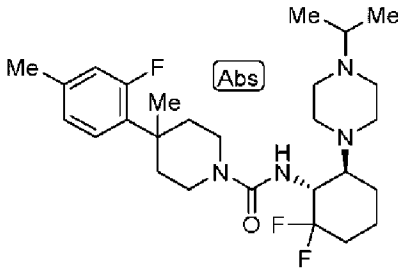
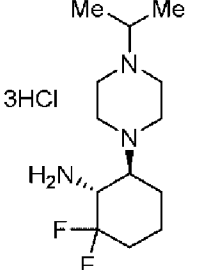
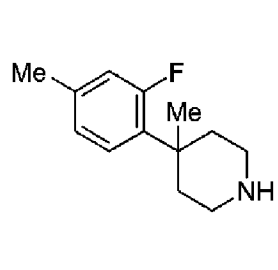
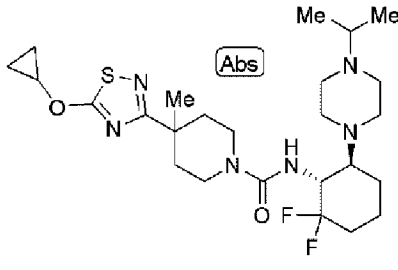
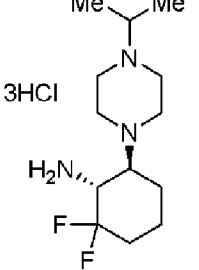
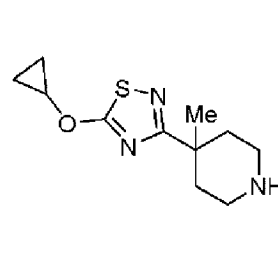
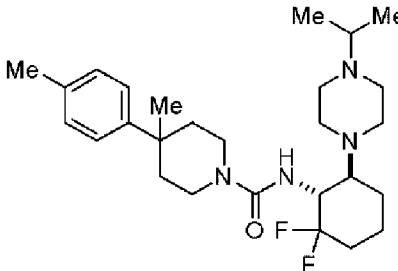
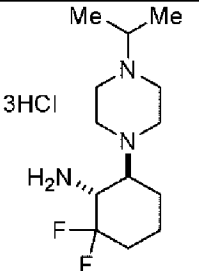
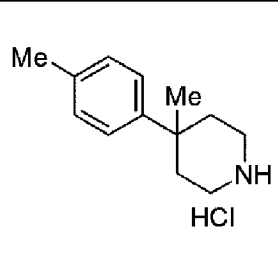
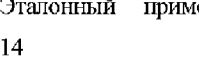
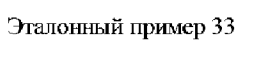
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,02 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,50 (2H, м), 1,61-1,77 (3H, м), 1,77-2,00 (4H, м), 2,11-2,24 (1H, м), 2,31-2,64 (8H, м), 2,65-2,82 (3H, м), 2,83-3,04 (2H, м), 4,02-4,13 (1H, м), 4,13-4,33 (2H, м), 4,60 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,17-7,24 (3H, м), 7,27-7,34 (2H, м),		
39		Эталонный пример 14 	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,18-1,48 (4H, м), 1,60-1,86 (5H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 2,07-2,23 (3H, м), 2,25-2,55 (8H, м), 2,66-2,78 (2H, м), 3,28-3,62 (4H, м), 4,07-4,24 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,16-7,24 (1H, м), 7,28-7,38 (4H, м),		
40		Эталонный пример 14 	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,49 (2H, м), 1,56-1,88 (5H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 2,01-2,24 (3H, м), 2,29-2,61 (8H, м), 2,68-2,81 (2H, м), 3,30-3,47 (2H, м), 3,85-4,05 (2H, м), 4,11-4,27 (1H, м), 4,62 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,25-7,31 (1H, м), 7,36 (2H, т, J = 8,0 Гц), 7,48 (2H, д, J = 8,0 Гц),		
41		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

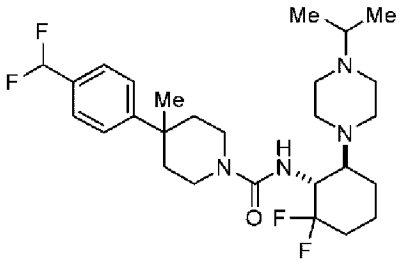
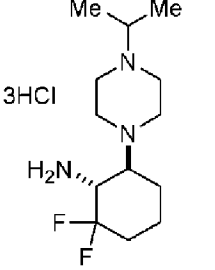
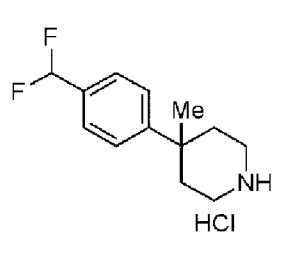
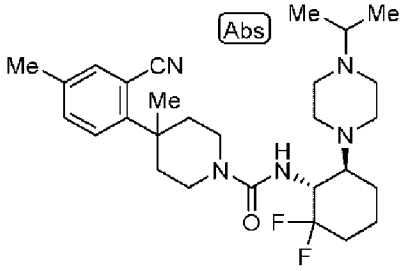
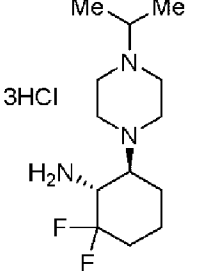
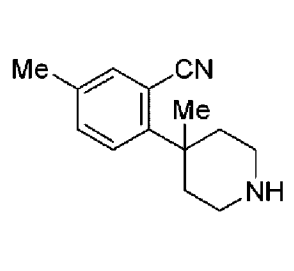
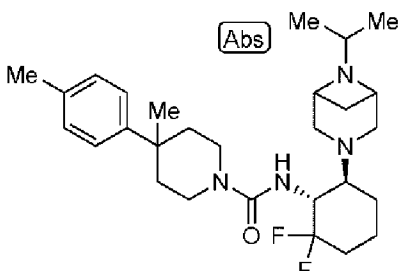
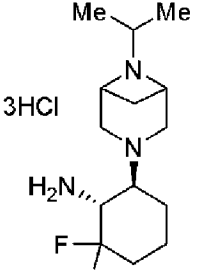
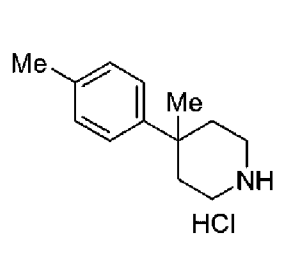
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,21-1,49 (2H, м), 1,60-1,88 (5H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 1,97-2,09 (2H, м), 2,10-2,23 (1H, м), 2,27-2,61 (8H, м), 2,66-2,80 (2H, м), 3,25-3,43 (2H, м), 3,84-4,03 (2H, м), 4,07-4,24 (1H, м), 4,61 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,31 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,41 (2H, д, J = 8,8 Гц),		
42		Эталонный пример 14 	Эталонный пример 31 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,19-1,47 (3H, м), 1,65 (3H, с), 1,67-1,84 (3H, м), 1,90-1,97 (1H, м), 2,09-2,21 (1H, м), 2,36-2,53 (9H, м), 2,55-2,66 (1H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 3,19-3,36 (2H, м), 3,66 (1H, ддд, J = 13,0, 4,1, 3,5 Гц), 3,76 (1H, ддд, J = 13,0, 4,1, 3,5 Гц), 4,11-4,26 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,3 Гц), 6,68 (1H, д, J = 8,3 Гц), 6,81 (1H, дд, J = 6,7, 5,5 Гц), 7,49-7,54 (1H, м), 8,10 (1H, дд, J = 5,5, 1,7 Гц),		
43		Эталонный пример 15 	Эталонный пример 28 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,01 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,11-1,18 (2H, м), 1,22-1,35 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,35-1,47 (1H, м), 1,62-1,75 (2H, м), 1,75-1,85 (1H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,31-2,62 (11H, м), 2,67-2,78 (2H, м), 3,01 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,10 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,65 (1H, ддд, J = 14,0, 4,3, 4,3 Гц), 3,79 (1H, ддд, J = 14,0, 4,3, 4,3 Гц), 4,08-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
44		Эталонный пример 15 	Эталонный пример 24 

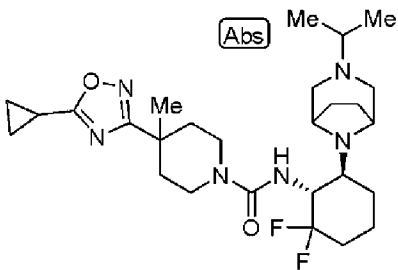
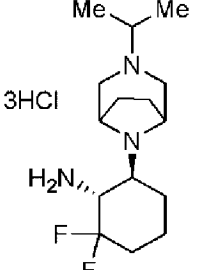
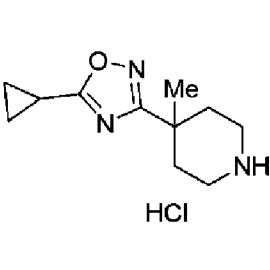
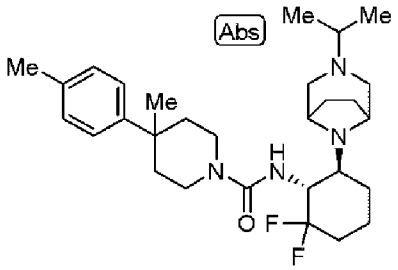
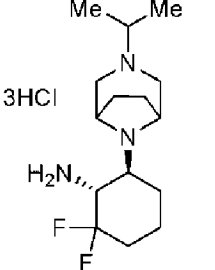
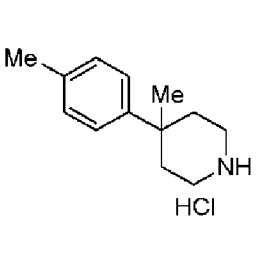
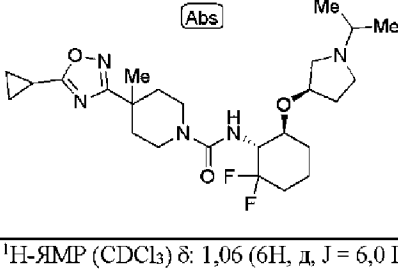
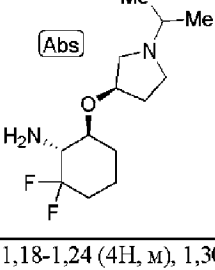
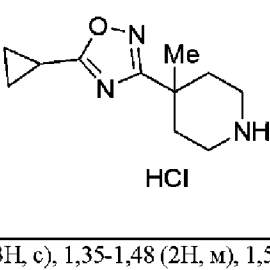
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01-1,23 (10H, м), 1,23-1,46 (4H, м), 1,43 (3H, с), 1,60-1,74 (1H, м), 1,74-1,87 (3H, м), 1,92-2,03 (1H, м), 2,11-2,29 (3H, м), 2,31-2,40 (1H, м), 2,40-3,14 (8H, м), 3,26-3,38 (2H, м), 3,58-3,71 (2H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
45		Эталонный пример 14	Эталонный пример 29
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,04-1,19 (6H, м), 1,21-1,47 (3H, м), 1,31 (3H, с), 1,53-1,87 (3H, м), 1,89-2,01 (1H, м), 2,10-2,23 (1H, м), 2,28-2,40 (2H, м), 2,40-2,74 (7H, м), 2,74-3,03 (3H, м), 3,05-3,22 (2H, м), 3,58-3,77 (2H, м), 4,05-4,22 (1H, м), 4,14 (3H, с), 4,53 (1H, с),		
46		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,02 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,49 (2H, м), 1,62-1,88 (2H, м), 1,88-2,01 (3H, м), 2,10-2,23 (1H, м), 2,23-2,66 (10H, м), 2,70-2,83 (2H, м), 3,20-3,43 (2H, м), 3,89-4,01 (1H, м), 4,06-4,27 (2H, м), 4,62 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,20 (1H, дд, J = 8,0, 4,8, 1,2 Гц), 7,55 (1H, дд, J = 8,0, 1,2 Гц), 7,72 (1H, дд, J = 8,0, 8,0, 1,2 Гц), 8,51 (1H, д, J = 4,8 Гц),		
47		Эталонный пример 14	Эталонный пример 26

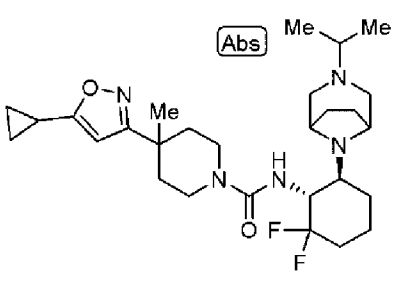
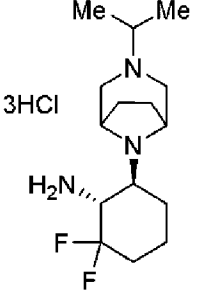
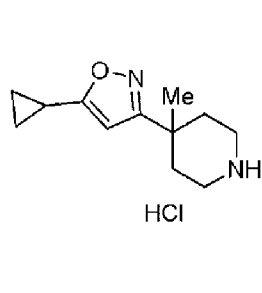
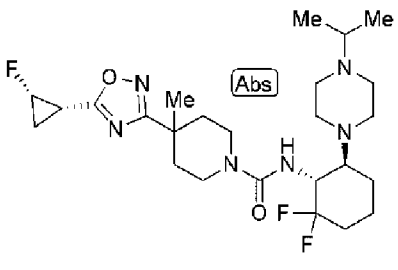
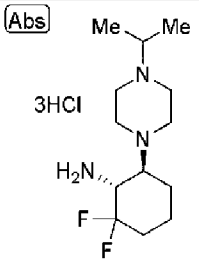
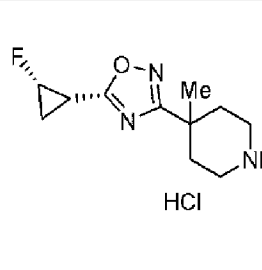
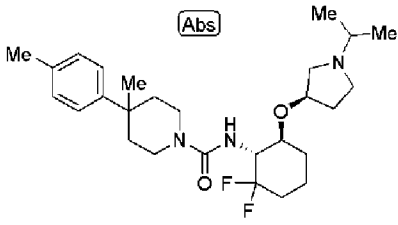
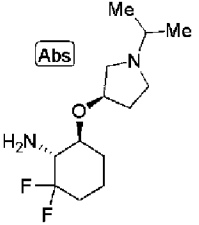
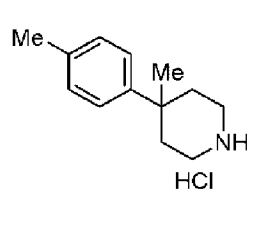
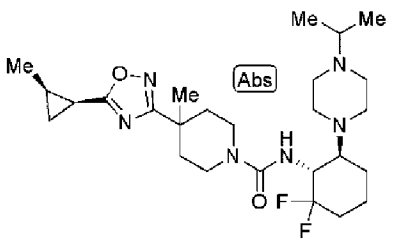
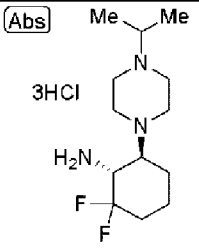
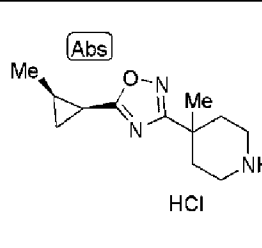
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,96-1,02 (2H, м), 0,99 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,05-1,16 (2H, м), 1,18-1,48 (3H, м), 1,28 (3H, с), 1,62-1,76 (3H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,08-2,23 (3H, м), 2,24-2,32 (1H, м), 2,32-2,63 (8H, м), 2,68-2,80 (2H, м), 3,24 (1H, ддд, J = 13,1, 9,2, 3,7 Гц), 3,34 (1H, ддд, J = 13,1, 9,2, 3,7 Гц), 3,43-3,52 (1H, м), 3,57-3,67 (1H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,3 Гц), 6,63 (1H, с),		
48		Эталонный пример 14	Эталонный пример 25
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,68-0,78 (2H, м), 0,95-1,16 (8H, м), 1,22-1,50 (3H, м), 1,35 (3H, с), 1,62-1,86 (3H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 1,97-2,08 (1H, м), 2,10-2,30 (3H, м), 2,32-2,66 (8H, м), 2,68-2,86 (2H, м), 3,23 (1H, ддд, J = 13,6, 9,6, 3,2 Гц), 3,32 (1H, ддд, J = 13,6, 9,6, 3,2 Гц), 3,55-3,66 (1H, м), 3,66-3,76 (1H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,32 (1H, с),		
49		Эталонный пример 15	Коммерческий продукт
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,19-1,47 (3H, м), 1,25 (3H, с), 1,61-1,85 (3H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,06-2,22 (3H, м), 2,28-2,53 (8H, м), 2,32 (3H, с), 2,67-2,76 (2H, м), 3,32 (1H, ддд, J = 11,6, 8,0, 3,6 Гц), 3,40-3,49 (2H, м), 3,56 (1H, ддд, J = 11,6, 8,0, 3,6 Гц), 4,09-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,22 (2H, д, J = 8,2 Гц),		
50		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

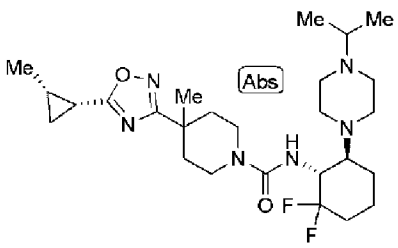
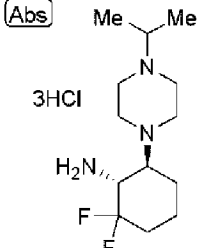
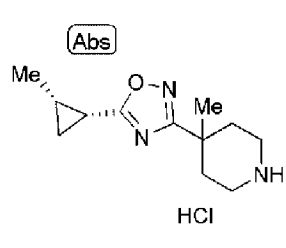
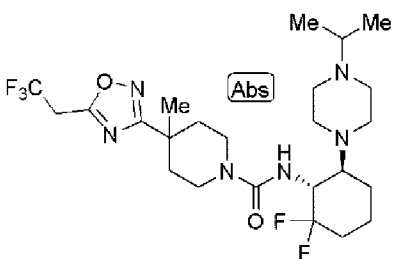
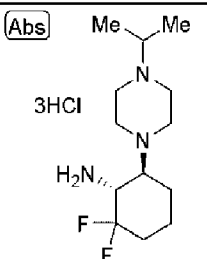
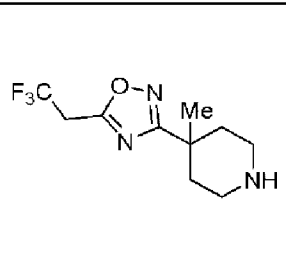
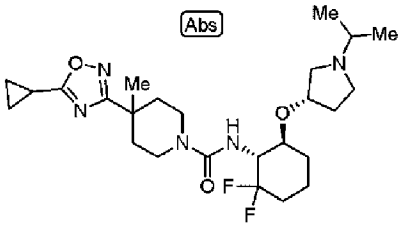
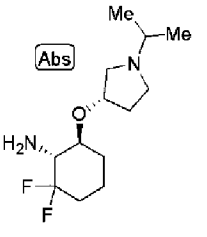
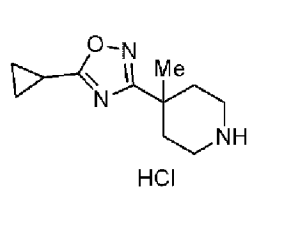
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,21-1,49 (2H, м), 1,62-1,89 (4H, м), 1,89-2,06 (3H, м), 2,09-2,23 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,34-2,63 (8H, м), 2,67-2,80 (2H, м), 2,80-3,06 (3H, м), 4,03-4,29 (3H, м), 4,59 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,04 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,42 (1H, дд, J = 8,0, 2,4 Гц), 8,34 (1H, д, J = 2,4 Гц),		
51		Эталонный пример 14 	Эталонный пример 41 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,21-1,48 (2H, м), 1,61-1,88 (4H, м), 1,88-2,04 (3H, м), 2,09-2,24 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,35-2,66 (8H, м), 2,69-2,81 (2H, м), 2,85-3,09 (2H, м), 3,10-3,23 (1H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,10-4,33 (2H, м), 4,58 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,14 (1H, д, J = 11,2 Гц), 8,14 (1H, с),		
52		Эталонный пример 14 	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,50 (2H, м), 1,62-1,87 (4H, м), 1,90-2,06 (3H, м), 2,10-2,23 (1H, м), 2,33-2,65 (8H, м), 2,69-2,81 (2H, м), 2,85-3,06 (3H, м), 4,04-4,30 (3H, м), 4,59 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,15 (1H, дд, J = 8,4, 4,4 Гц), 7,33 (1H, дд, J = 8,4, 8,4, 2,8 Гц), 8,38 (1H, д, J = 2,8 Гц),		
53		Эталонный пример 14	Коммерческий продукт

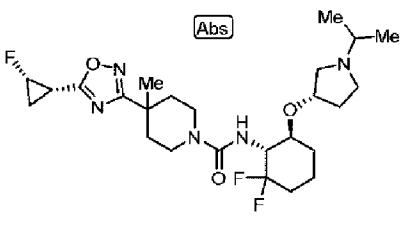
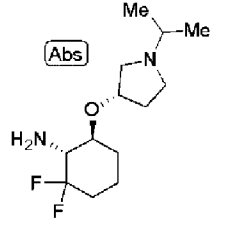
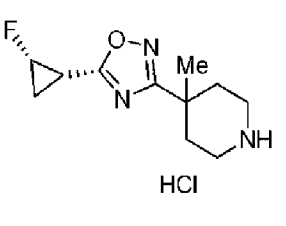
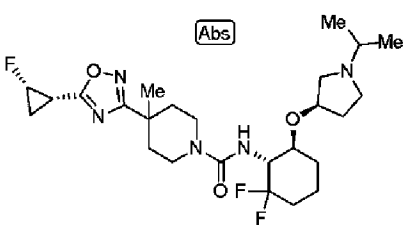
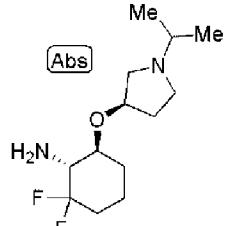
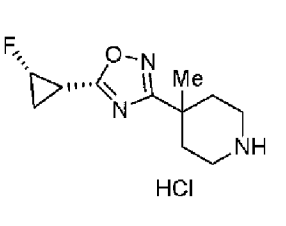
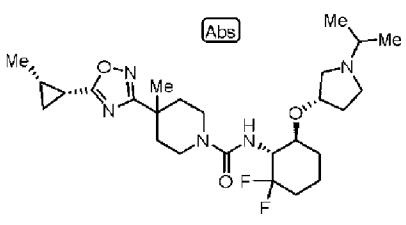
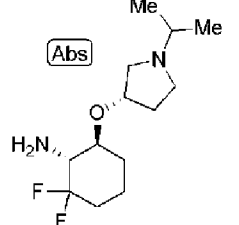
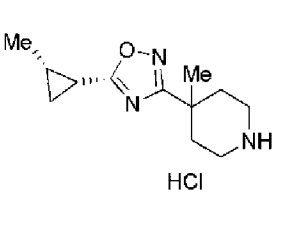
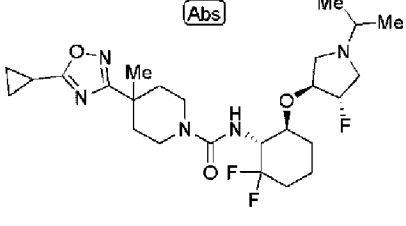
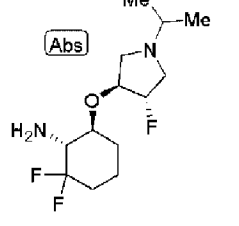
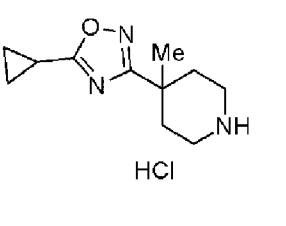
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,94 (6H, д, J = 6,1 Гц), 1,23-1,47 (3H, м), 1,34 (3H, с), 1,67-1,86 (3H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,10-2,23 (3H, м), 2,31 (3H, с), 2,31-2,52 (8H, м), 2,67-2,76 (2H, м), 3,36 (1H, ддд, J = 11,6, 8,0, 3,6 Гц), 3,40-3,52 (2H, м), 3,53-3,59 (1H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,81-6,91 (2H, м), 7,11 (1H, дд, J = 7,6, 7,6 Гц),		
57		Эталонный пример 15 	Эталонный пример 30 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,86-0,93 (2H, м), 0,94-1,07 (2H, м), 1,00 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,01 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,20-1,48 (3H, м), 1,30 (3H, с), 1,54-1,85 (3H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,09-2,22 (1H, м), 2,31-2,54 (9H, м), 2,54-2,64 (1H, м), 2,68-2,79 (2H, м), 3,06 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,16 (1H, ддд, J = 13,8, 10,7, 3,1 Гц), 3,58-3,68 (1H, м), 3,74-3,84 (1H, м), 4,09-4,23 (2H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,9 Гц),		
58		Эталонный пример 14 	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,19-1,47 (3H, м), 1,25 (3H, с), 1,61-1,85 (3H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 2,06-2,22 (3H, м), 2,28-2,53 (8H, м), 2,32 (3H, с), 2,67-2,76 (2H, м), 3,32 (1H, ддд, J = 11,6, 8,0, 3,6 Гц), 3,40-3,49 (2H, м), 3,56 (1H, ддд, J = 11,6, 8,0, 3,6 Гц), 4,09-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,8 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,22 (2H, д, J = 8,2 Гц),		
59		Эталонный пример 14 	Эталонный пример 33 

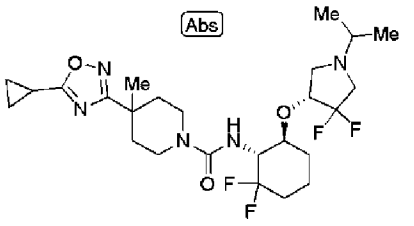
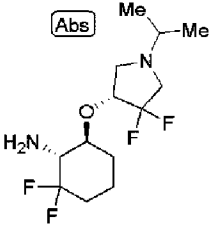
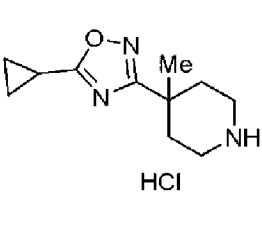
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92 (3H, д, J = 6,7 Гц), 0,93 (3H, д, J = 6,7 Гц), 1,22-1,46 (3H, м), 1,29 (3H, с), 1,64-1,85 (3H, м), 1,88-1,96 (1H, м), 2,06-2,22 (3H, м), 2,25-2,54 (8H, м), 2,66-2,76 (2H, м), 3,36 (1H, ддд, J = 11,2, 7,6, 3,6 Гц), 3,41-3,59 (3H, м), 4,08-4,22 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,9 Гц), 6,63 (1H, т, J = 56,5 Гц), 7,42 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,48 (2H, д, J = 7,9 Гц),		
60		Эталонный пример 15	Эталонный пример 34
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,23-1,48 (2H, м), 1,52 (3H, с), 1,59-1,74 (1H, м), 1,74-1,84 (1H, м), 1,89-1,98 (1H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,10-2,20 (1H, м), 2,21-2,32 (2H, м), 2,32-2,58 (8H, м), 2,35 (3H, с), 2,69-2,80 (2H, м), 3,43 (1H, ддд, J = 13,1, 9,2, 3,7 Гц), 3,48-3,61 (3H, м), 4,09-4,23 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,51 (1H, с),		
61		Эталонный пример 16	Коммерческий продукт
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,14 (6H, м), 1,17-1,31 (2H, м), 1,24 (3H, с), 1,33-1,80 (5H, м), 1,80-1,88 (1H, м), 2,05-2,25 (3H, м), 2,32 (3H, с), 2,53-2,63 (1H, м), 2,63-2,73 (1H, м), 2,78-2,88 (1H, м), 2,89-3,14 (2H, м), 3,20-3,34 (3H, м), 3,34-3,54 (3H, м), 3,84-3,98 (2H, м), 4,22-4,37 (1H, м), 4,61 (1H, д, J = 8,5 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8,5 Гц), 7,20 (2H, д, J = 8,5 Гц),		
62		Эталонный пример 17	Эталонный пример 8

			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,89 (3H, д, J = 6,0 Гц), 0,90 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,15-1,22 (4H, м), 1,22-1,35 (1H, м), 1,29 (3H, с), 1,35-1,44 (1H, м), 1,44-1,53 (1H, м), 1,61-1,70 (3H, м), 1,70-1,85 (5H, м), 2,04-2,19 (3H, м), 2,20-2,29 (3H, м), 2,41-2,57 (4H, м), 3,03-3,19 (3H, м), 3,19-3,24 (1H, м), 3,68-3,83 (2H, м), 3,94-4,07 (1H, м), 4,72 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
63		Эталонный пример 17	Коммерческий продукт
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,84 (3H, д, J = 6,8 Гц), 0,85 (3H, д, J = 6,8 Гц), 1,19-1,35 (1H, м), 1,24 (3H, с), 1,35-1,43 (1H, м), 1,43-1,53 (1H, м), 1,59-1,85 (7H, м), 2,02-2,18 (4H, м), 2,21-2,27 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,34-2,59 (5H, м), 3,03-3,09 (1H, м), 3,18-3,25 (1H, м), 3,34-3,45 (2H, м), 3,46-3,59 (2H, м), 3,94-4,08 (1H, м), 4,73 (1H, д, J = 7,3 Гц), 7,13 (2H, д, J = 7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J = 7,9 Гц),		
64		Эталонный пример 38	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,06 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,18-1,24 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,35-1,48 (2H, м), 1,56-1,68 (2H, м), 1,68-1,78 (3H, м), 1,93-2,27 (6H, м), 2,31-2,41 (2H, м), 2,46-2,58 (1H, м), 2,63-2,72 (1H, м), 2,92-3,24 (4H, м), 3,63-3,75 (2H, м), 4,08-4,28 (2H, м), 4,51-4,60 (1H, м),		
65		Эталонный пример 17	Эталонный пример 20

			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,88 (3H, д, J = 6,4 Гц), 0,89 (3H, д, J = 6,4 Гц), 0,91-0,99 (2H, м), 0,99-1,07 (2H, м), 1,20-1,35 (1H, м), 1,25 (3H, с), 1,35-1,42 (1H, м), 1,42-1,53 (1H, м), 1,58-1,84 (8H, м), 1,95-2,03 (1H, м), 2,03-2,16 (4H, м), 2,24-2,29 (1H, м), 2,41-2,57 (4H, м), 3,04-3,10 (1H, м), 3,10-3,30 (3H, м), 3,67 (1H, ддд, J = 13,6, 4,5, 4,5 Гц), 3,75 (1H, ддд, J = 13,6, 4,5, 4,5 Гц), 3,93-4,07 (1H, м), 4,72 (1H, д, J = 7,3 Гц), 5,75 (1H, с),		
66		Эталонный пример 15 	Эталонный пример 11 
	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,18-1,36 (2H, м), 1,26 (3H, с), 1,47-1,66 (3H, м), 1,66-1,88 (4H, м), 1,95-2,11 (3H, м), 2,17-2,40 (6H, м), 2,43-2,63 (5H, м), 2,95-3,19 (2H, м), 3,55-3,77 (2H, м), 3,98-4,18 (1H, м), 5,16 (1H, дддд, J = 65,0, 6,0, 6,0, 3,2 Гц), 5,88 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
67		Эталонный пример 38 	Коммерческий продукт 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,02 (6H, д, J = 7,3 Гц), 1,21-1,30 (1H, м), 1,25 (3H, с), 1,35-1,48 (2H, м), 1,65-1,84 (3H, м), 1,98-2,19 (6H, м), 2,25-2,36 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,48 (1H, дд, J = 16,4, 8,0 Гц), 2,59-2,69 (1H, м), 2,94 (1H, дд, J = 10,1, 6,4 Гц), 3,14-3,23 (1H, м), 3,27-3,42 (2H, м), 3,42-3,56 (2H, м), 4,07-4,28 (2H, м), 4,56 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,14 (2H, д, J = 8,2 Гц), 7,21 (2H, д, J = 8,2 Гц),		
68		Эталонный пример 15 	Эталонный пример 12' 
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,88 (3H, д, J = 6,4 Гц), 0,89 (3H, д, J = 6,4 Гц), 0,91-0,99 (2H, м), 0,99-1,07 (2H, м), 1,20-1,35 (1H, м), 1,25 (3H, с), 1,35-1,42 (1H, м), 1,42-1,53 (1H, м), 1,58-1,84 (8H, м), 1,95-2,03 (1H, м), 2,03-2,16 (4H, м), 2,24-2,29 (1H, м), 2,41-2,57 (4H, м), 3,04-3,10 (1H, м), 3,10-3,30 (3H, м), 3,67 (1H, ддд, J = 13,6, 4,5, 4,5 Гц), 3,75 (1H, ддд, J = 13,6, 4,5, 4,5 Гц), 3,93-4,07 (1H, м), 4,72 (1H, д, J = 7,3 Гц), 5,75 (1H, с),		

	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,06 (8H, м), 1,13 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,21-1,57 (7H, м), 1,58-1,73 (2H, м), 1,73-1,87 (1H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 2,08-2,30 (4H, м), 2,31-2,66 (8H, м), 2,66-2,83 (2H, м), 3,01-3,19 (2H, м), 3,61-3,72 (1H, м), 3,74-3,85 (1H, м), 4,03-4,24 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
69		Эталонный пример 15	Эталонный пример 12
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,97-1,06 (8H, м), 1,13 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,58 (7H, м), 1,58-1,73 (2H, м), 1,73-1,87 (1H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,08-2,30 (4H, м), 2,31-2,66 (8H, м), 2,66-2,84 (2H, м), 3,00-3,22 (2H, м), 3,61-3,72 (1H, м), 3,74-3,85 (1H, м), 4,03-4,23 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
70		Эталонный пример 15	Коммерческий продукт
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,97-1,04 (6H, м), 1,20-1,48 (7H, м), 1,62-1,87 (3H, м), 1,89-1,98 (1H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,21-2,31 (2H, м), 2,31-2,54 (6H, м), 2,58 (1H, септ, J = 6,4 Гц), 2,68-2,80 (2H, м), 3,10 (1H, ддд, J = 12,8, 10,0, 2,4 Гц), 3,17 (1H, ддд, J = 13,2, 10,4, 2,8 Гц), 3,63-3,73 (1H, м), 3,73-3,83 (3H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
71		Эталонный пример 37	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,05 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,06 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,17-1,23 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,36-1,47 (2H, м), 1,56-1,81 (5H, м), 1,98 (1H, ддд, J = 16,0, 13,6, 8,0 Гц), 2,03-2,26 (5H, м), 2,31-2,42 (2H, м), 2,51 (1H, дд, J = 16,0, 8,0 Гц), 2,60-2,67 (1H, м), 2,97 (1H, дд, J = 10,1, 6,4 Гц), 3,04-3,23 (3H, м), 3,63-3,75 (2H, м), 4,07-4,27 (2H, м), 4,55 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
72		Эталонный пример 37	Эталонный пример 11

	  	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,04 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,05 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,33 (3H, с), 1,35-1,53 (3H, м), 1,57-1,82 (5H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 2,03-2,20 (2H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,30-2,41 (3H, м), 2,50 (1H, дд, J = 18,4, 8,4 Гц), 2,64 (1H, ддд, J = 8,5, 8,4, 4,6 Гц), 2,98 (1H, дд, J = 10,1, 6,4 Гц), 3,03-3,25 (3H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 4,06-4,27 (2H, м), 4,55 (1H, д, J = 9,1 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,7, 6,4, 6,4, 4,0 Гц),
73	  	Эталонный пример 38 Эталонный пример 11 ¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,61 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,89 (3H, с), 1,92-2,10 (3H, м), 2,15-2,41 (5H, м), 2,47-2,77 (4H, м), 2,78-2,86 (2H, м), 2,86-2,97 (3H, м), 3,01-3,13 (1H, м), 3,17-3,27 (1H, м), 3,53 (1H, ддд, J = 19,8, 9,9, 6,5 Гц), 3,59-3,81 (3H, м), 4,20-4,34 (2H, м), 4,64-4,86 (2H, м), 5,07-5,17 (1H, м), 5,48 (1H, ддд, J = 63,7, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),
74	  	Эталонный пример 37 Эталонный пример 12 ¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,06-1,12 (1H, м), 1,13 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,24-1,38 (11H, м), 1,39-1,55 (3H, м), 1,56-1,66 (2H, м), 1,67-1,79 (1H, м), 1,93-2,02 (1H, м), 2,04-2,19 (3H, м), 2,19-2,28 (3H, м), 2,78-2,84 (1H, м), 2,88 (1H, ддд, J = 10,4, 10,4, 6,8 Гц), 3,02-3,19 (3H, м), 3,20-3,36 (2H, м), 3,56-3,73 (3H, м), 4,12-4,28 (2H, м), 4,74 (1H, д, J = 9,2 Гц),
75	  	Эталонный пример 39 Эталонный пример 8 ¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01-1,09 (6H, м), 1,17-1,23 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,37-1,50 (2H, м), 1,55-1,67

	(2H, м), 1,67-1,81 (2H, м), 2,05-2,27 (6H, м), 2,32-2,42 (1H, м), 2,54-2,69 (1H, м), 2,93-3,36 (5H, м), 3,63-3,76 (2H, м), 4,06-4,31 (2H, м), 4,59-4,68 (1H, м), 4,76-4,96 (1H, м),		
76		Эталонный пример 40	Эталонный пример 8
			
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,02 (3H, д, J = 6,1 Гц), 1,04 (3H, д, J = 6,7 Гц), 1,17-1,23 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,32-1,51 (2H, м), 1,58-1,70 (2H, м), 1,71-1,87 (2H, м), 2,11-2,26 (5H, м), 2,35-2,50 (2H, м), 2,61-2,74 (1H, м), 3,04-3,27 (4H, м), 3,41-3,50 (1H, м), 3,62-3,75 (2H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,19-4,32 (1H, м), 4,64 (1H, д, J = 8,5 Гц),			

Химические наименования примера 20 - примера 76 перечислены ниже.

Пример 20: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 21: *rac*-4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 22: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 23: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 24: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 25: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 26: *rac*-4-циклопентил-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 27: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 28: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 29: *rac*-4-(1-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 30: *rac*-4-(4,4-дифторциклогексил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 31: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 32: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-

ил]циклогексил}-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 33: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксамид

Пример 34: *rac*-4-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 35: *rac*-4-циклогексил-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 36: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 37: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 38: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 39: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 40: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 41: *rac*-4-(4-хлорфенил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 42: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-[(пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксамид

Пример 43: 4-(5-циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 44: 4-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 45: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 46: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-фтор-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 47: *rac*-4-(2-циклопропил-1,3-тиазол-4-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 48: *rac*-4-(5-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 49: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 50: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(5-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 51: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 52: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-

ил]циклогексил}-4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 53: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(5-метоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 54: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 55: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид

Пример 56: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-(2-фтор-4-метилфенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 57: 4-[5-(циклопропилокси)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 58: *rac*-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 59: *rac*-4-[4-(дифторметил)фенил]-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 60: 4-(2-циано-4-метилфенил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 61: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[6-(пропан-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 62: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 63: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 64: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 65: 4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 66: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 67: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 68: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1S,2R)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид

Пример 69: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 70: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пиперидин-1-карбоксамид

Пример 71: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[3-(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 72: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[3-(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 73: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[3-(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

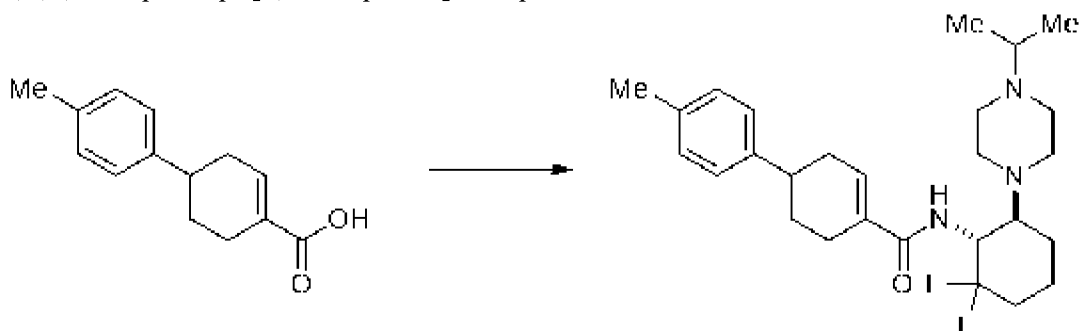
Пример 74: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[3-(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид

Пример 75: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[[3-(3S,4S)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 76: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-[[3-(3R)-4,4-дифтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 77:

rac-N-{(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4'-метил-1,2,3,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид



К раствору 4-(4-метилфенил)-циклогекс-1-ене-карбоновой кислоты (64,3 мг) в хлороформе (2 мл) добавляют оксалилхлорид (0,036 мл) и ДМФ (5 мкл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем, реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, и хлороформ (2 мл), триэтиламин (0,120 мл) и эталонный пример 14 (53,3 мг) добавляют к реакционному остатку. Смесь перемешивают. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом.

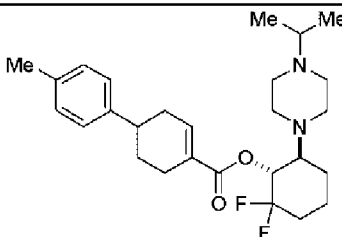
Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (55,6 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, д, $J=6,7$ Гц), 1,23-1,50 (2H, м), 1,71-1,91 (4H, м), 1,93-2,11 (2H, м), 2,13-2,68 (14H, м), 2,69-2,89 (4H, м), 4,27-4,44 (1H, м), 5,68-5,77 (1H, м), 6,67-6,77 (1H, м), 7,09-7,20 (4H, м).

Пример 78:

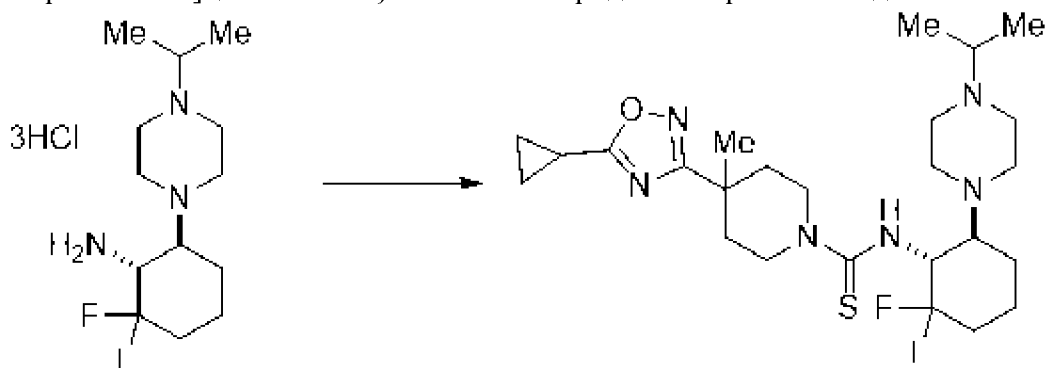
rac-(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил 4'-метил-1,2,3,6-тетрагидро[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

Соединение из примера 78, показанное в таблице ниже, получают по методике примера 77, с применением эталонного примера 6 вместо эталонного примера 14 в примере 77.

Пример	Структура	Инструментальные аналитические данные
78		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (3H, д, $J = 6,0$ Гц), 1,03 (3H, д, $J = 6,0$ Гц), 1,29-1,53 (2H, м), 1,58-1,85 (4H, м), 1,88-1,97 (1H, м), 1,98-2,08 (1H, м), 2,14-2,25 (1H, м), 2,25-2,53 (11H, м), 2,53-2,66 (2H, м), 2,67-2,83 (4H, м), 5,04-5,16 (1H, м), 7,09-7,16 (5H, м),

Пример 79:

rac-4-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карботиоамид



К смеси эталонного примера 14 (10,0 мг) (Материал А), N,N-диизопропиламина (0,034 мл) и хлороформа (0,2 мл) добавляют тиофосген (4,40 мг) при 0°C , и смесь перемешивают при той же температуре в течение 40 минут. К реакционной смеси добавляют эталонный пример 8 (66,7 мг) (Материал В) при 0°C , и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь прямо очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг).

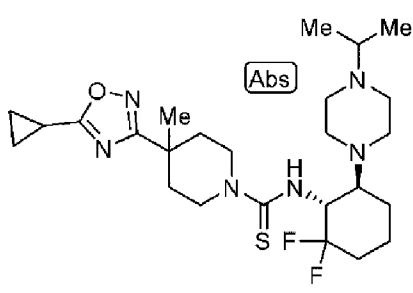
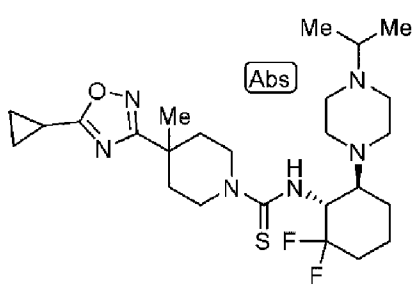
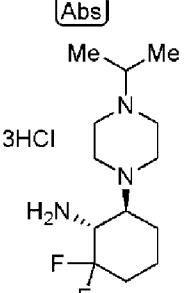
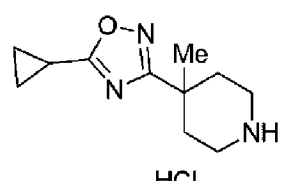
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, д, $J=5,6$ Гц), 1,14-1,27 (4H, м), 1,27-1,50 (2H, м), 1,50-1,91 (8H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 2,08-2,24 (2H, м), 2,24-2,35 (2H, м), 2,35-2,55 (5H, м), 2,55-2,70 (2H, м), 2,79-3,00 (2H, м), 3,33 (1H, т, $J=11,2$ Гц), 3,49 (1H, т, $J=11,2$ Гц), 4,16 (1H, д,

$J=12,8$ Гц), 4,49 (1H, д, $J=12,8$ Гц), 5,02-5,26 (1H, м), 5,42 (1H, д, $J=8,0$ Гц).

Пример 80:

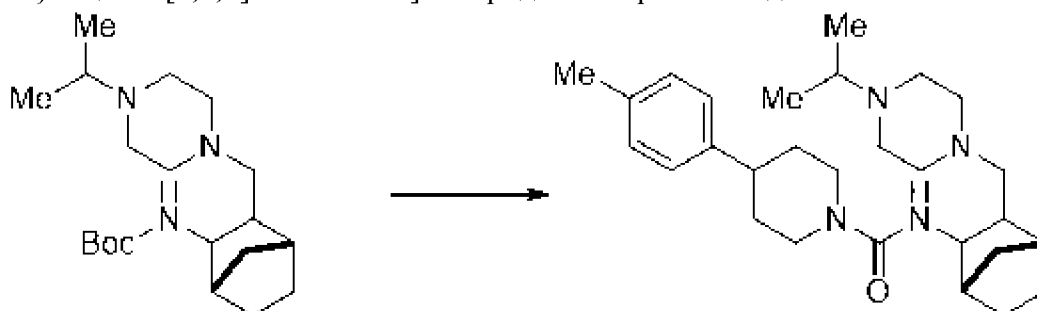
4-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карботиоамид

Соединение из примера 80, показанное в таблице ниже, получают по методике примера 79, с применением эталонного примера 15, соответствующего материалу А в примере 79, и эталонного примера 8, соответствующего материалу В в примере 79.

Пример	Структура	Материал А	Материал В
	Спектральные данные		
80		Эталонный пример 15	Эталонный пример 8
			
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, д, $J = 5,6$ Гц), 1,14-1,27 (4H, м), 1,27-1,50 (2H, м), 1,50-1,91 (8H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 2,08-2,24 (2H, м), 2,24-2,35 (2H, м), 2,35-2,55 (5H, м), 2,55-2,70 (2H, м), 2,79-3,00 (2H, м), 3,33 (1H, т, $J = 11,2$ Гц), 3,49 (1H, т, $J = 11,2$ Гц), 4,16 (1H, д, $J = 12,8$ Гц), 4,49 (1H, д, $J = 12,8$ Гц), 5,02-5,26 (1H, м), 5,42 (1H, д, $J = 8,0$ Гц),			

Пример 81:

rac-4-(4-Метилфенил)-N-[(1S,4R)-3-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}бицикло[2,2,1]гептан-2-ил]пиперидин-1-карбоксимид



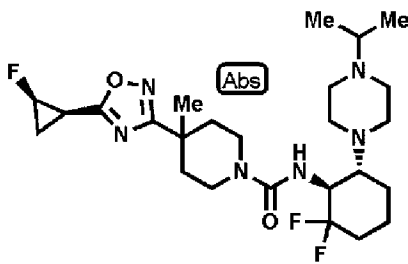
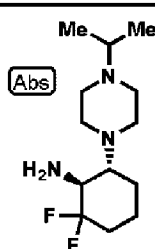
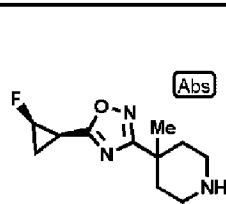
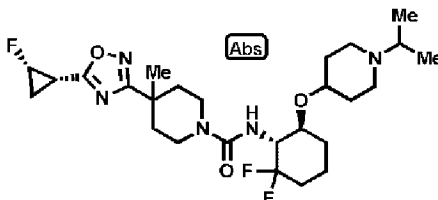
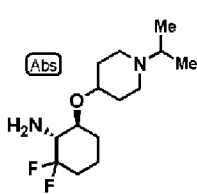
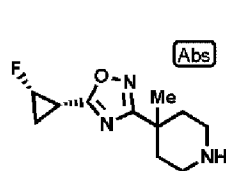
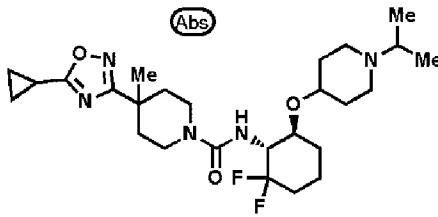
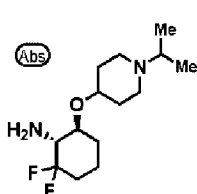
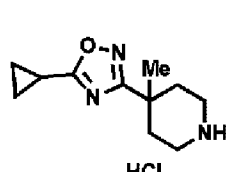
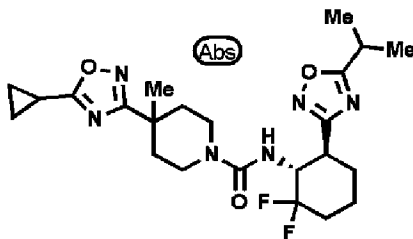
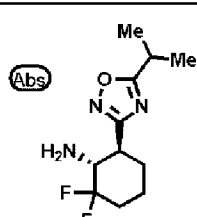
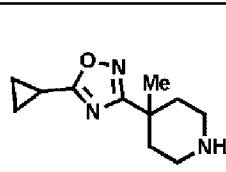
К раствору эталонного примера 40 (20 мг) в хлороформе (0,5 мл) добавляют ТФК (0,057 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при той же температуре в течение одного часа. Реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, и полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат). Полученный остаток растворяют в хлороформе (0,284 мл). К раствору добавляют N,N-диизопропилэтиламин (36,8 мг) и трифосген (8,4 мг) при 0°C, и смесь перемешивают при той же температуре в течение одного часа. Затем, 4-(4-метилфенил)пиперидин (0,057 мл) добавляют к реакционной смеси, которую

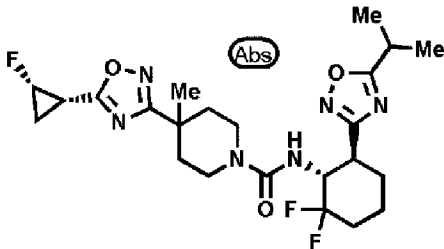
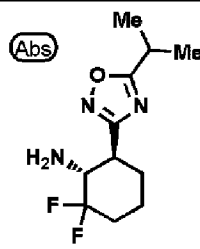
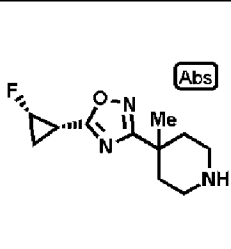
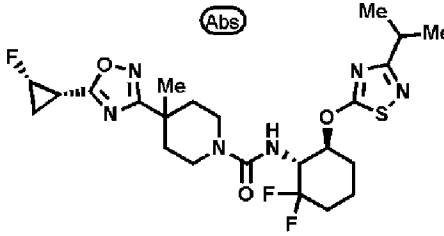
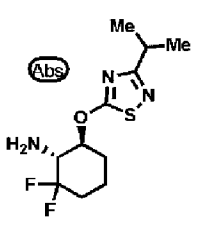
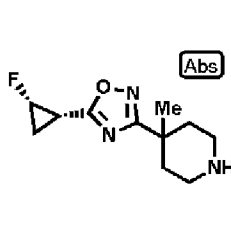
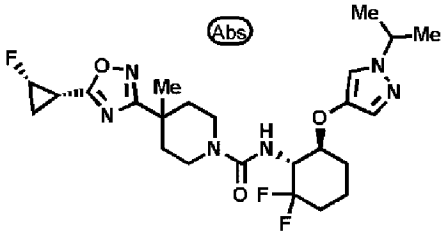
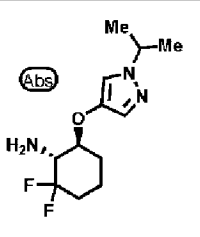
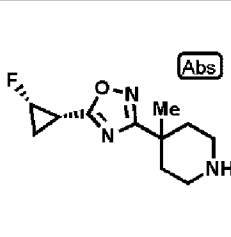
перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь прямо очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг).

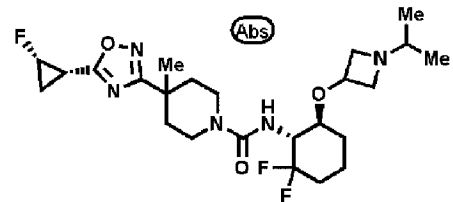
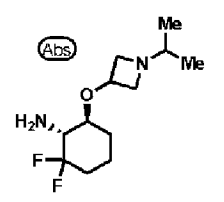
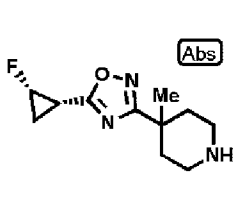
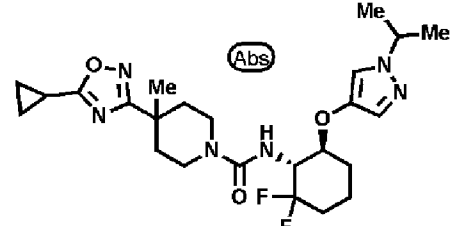
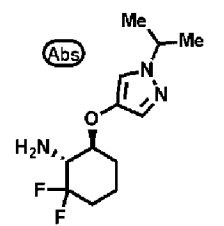
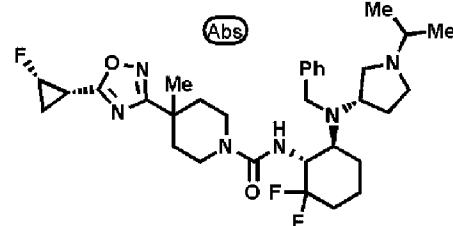
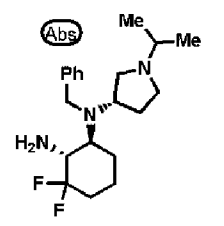
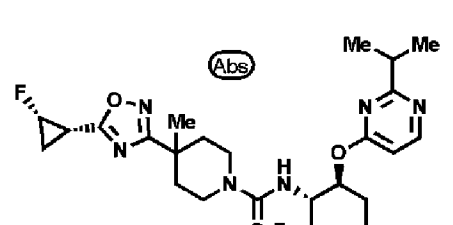
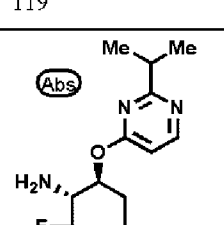
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, д, $J=7,3$ Гц), 1,31-1,49 (7H, м), 1,54-1,67 (4H, м), 1,84 (2H, м), 2,24 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,63 (2H, м), 2,80-2,99 (4H, м), 3,06-3,49 (8H, м), 4,05-4,14 (3H, м), 7,07-7,13 (4H, м).

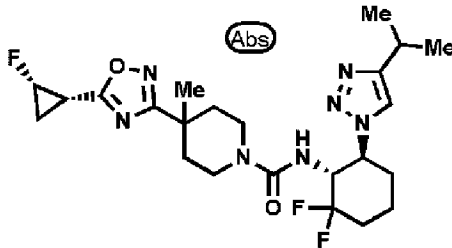
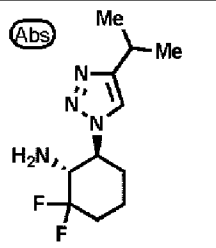
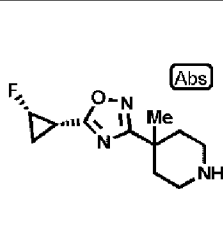
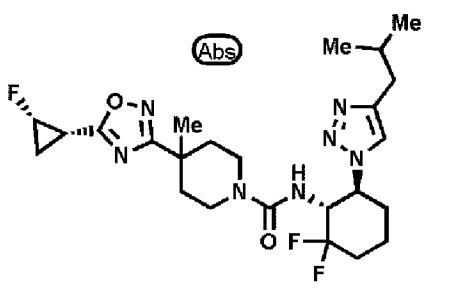
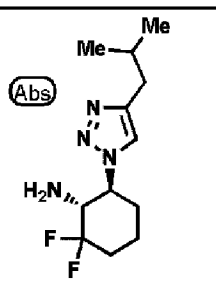
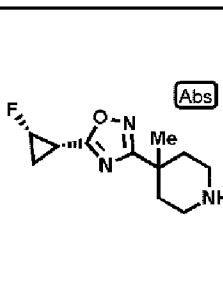
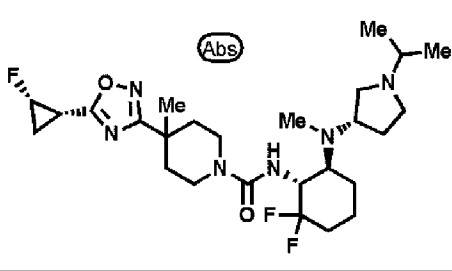
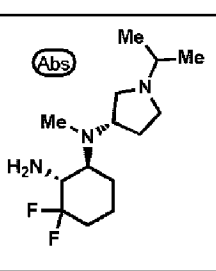
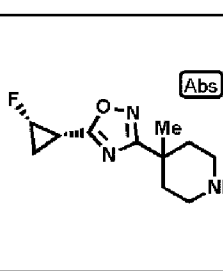
Примеры 82-156:

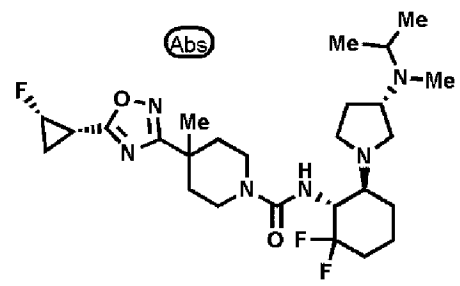
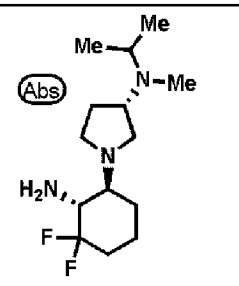
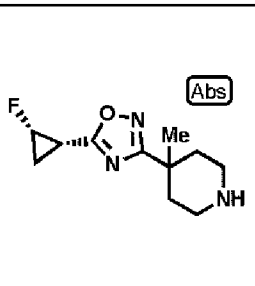
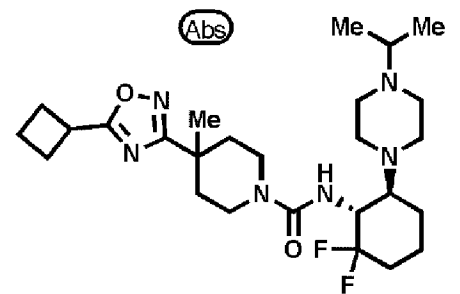
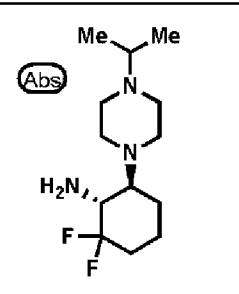
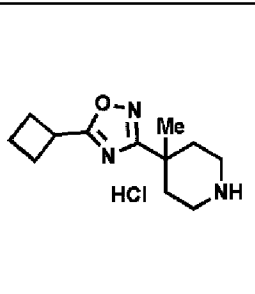
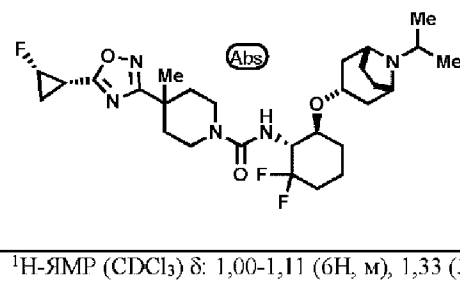
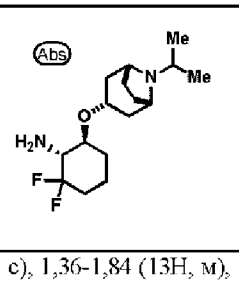
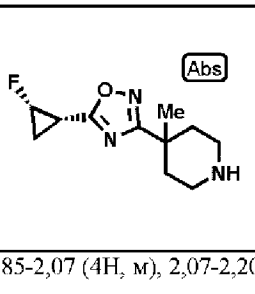
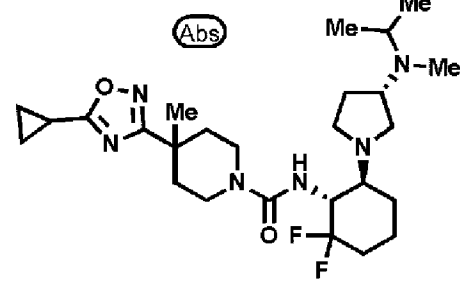
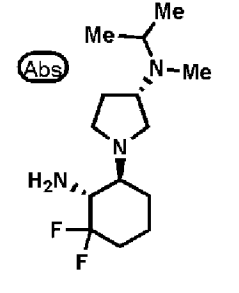
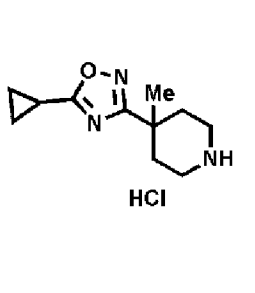
Соединения из примеров 82-156 показанные в таблице ниже, получают по методике примера 19, с применением коммерческих соединений или соединений из эталонных примеров которые соответствуют материалу А и материалу В, описанному в примере 19.

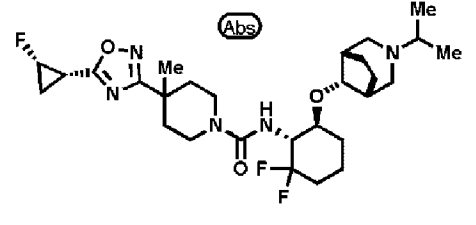
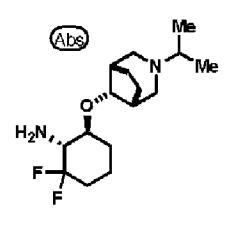
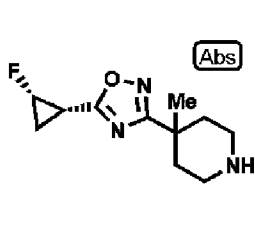
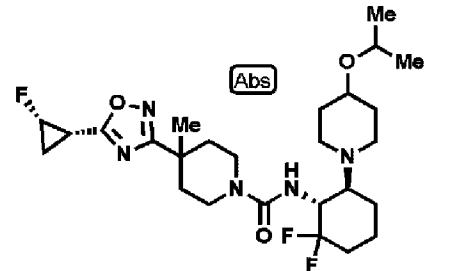
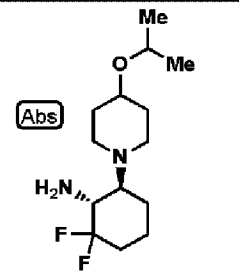
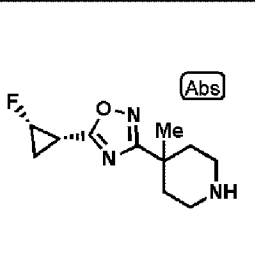
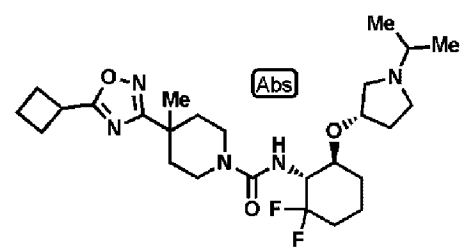
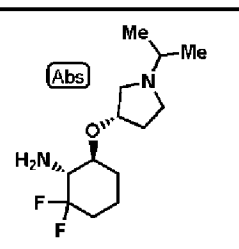
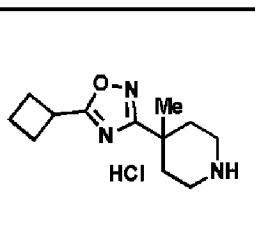
Пример	Структура	Материал А	Материал В
	Спектральные данные		
82		Эталонный пример 58	Эталонный пример 116
			
	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,18-1,36 (2H, м), 1,26 (3H, с), 1,47-1,66 (3H, м), 1,66-1,88 (4H, м), 1,95-2,11 (3H, м), 2,17-2,40 (6H, м), 2,43-2,63 (5H, м), 2,95-3,19 (2H, м), 3,55-3,77 (2H, м), 3,98-4,18 (1H, м), 5,16 (1H, дддд, J = 65,0, 6,0, 6,0, 3,2 Гц), 5,88 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
83		Эталонный пример 96	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (5H, д, J = 6,4 Гц), 1,13 (1H, д, J = 6,4 Гц), 1,33 (3H, с), 1,38-1,85 (9H, м), 1,90-2,30 (8H, м), 2,32-2,41 (1H, м), 2,60-2,74 (4H, м), 3,03-3,15 (2H, м), 3,17-3,28 (1H, м), 3,33-3,44 (1H, м), 3,65-3,76 (2H, м), 4,13-4,30 (1H, м), 4,51 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
84		Эталонный пример 96	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (6H, дд, J = 6,8, 1,2 Гц), 1,17-1,25 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,38-1,46 (2H, м), 1,50-1,69 (4H, м), 1,69-1,85 (4H, м), 2,00-2,30 (7H, м), 2,60-2,74 (3H, м), 3,03-3,15 (2H, м), 3,17-3,28 (1H, м), 3,33-3,42 (1H, м), 3,64-3,74 (2H, м), 4,13-4,30 (1H, м), 4,50 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
85		Эталонный пример 91	Эталонный пример 8
			

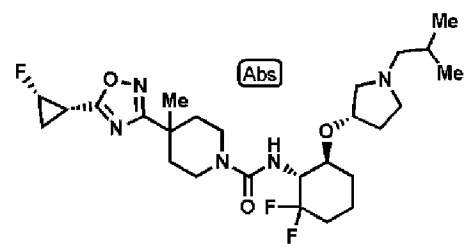
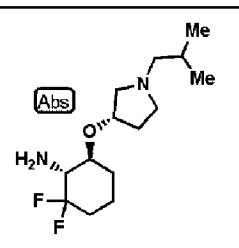
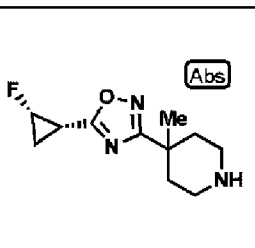
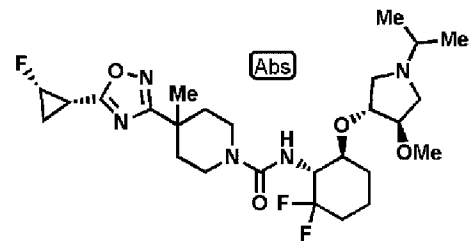
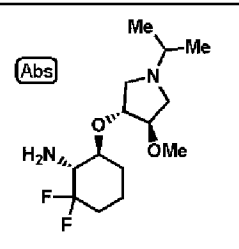
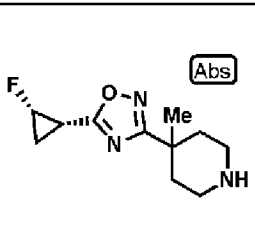
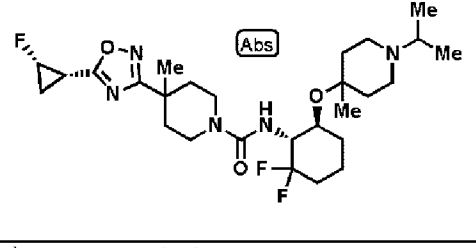
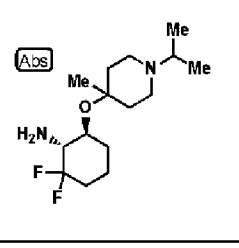
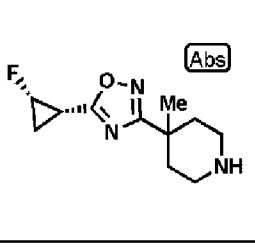
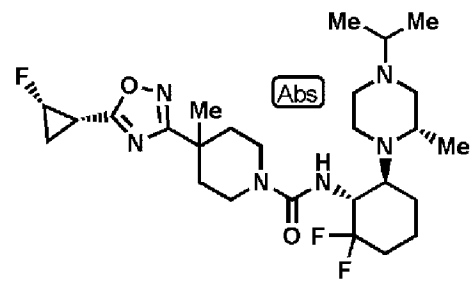
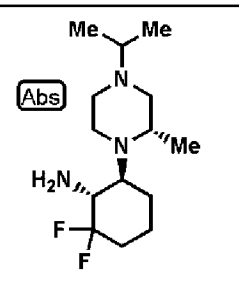
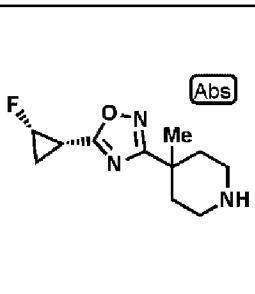
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,16-1,23 (4H, м), 1,27 (3H, с), 1,36 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,44-1,58 (2H, м), 1,58-1,75 (1H, м), 1,80-2,06 (4H, м), 2,09-2,23 (3H, м), 2,23-2,35 (1H, м), 2,88-3,08 (3H, м), 3,11-3,25 (1H, м), 3,48-3,67 (2H, м), 4,41-4,57 (1H, м), 4,57-4,67 (1H, м),		
86		Эталонный пример 91	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,30 (3H, с), 1,35 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,42-1,62 (3H, м), 1,62-1,75 (1H, м), 1,80-2,07 (5H, м), 2,11-2,22 (2H, м), 2,22-2,41 (2H, м), 2,89-3,08 (3H, м), 3,11-3,24 (1H, м), 3,50-3,66 (2H, м), 4,41-4,56 (1H, м), 4,58-4,67 (1H, м), 4,93 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
87		Эталонный пример 97	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,25 (3H, с), 1,26-1,37 (1H, м), 1,30 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,31 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,39-1,74 (4H, м), 1,74-2,01 (3H, м), 2,10-2,19 (2H, м), 2,19-2,30 (1H, м), 2,30-2,39 (2H, м), 2,86 (1H, ддд, J = 14,0, 11,0, 3,1 Гц), 2,96-3,08 (2H, м), 3,41-3,50 (1H, м), 3,63-3,72 (1H, м), 4,46-4,60 (1H, м), 4,78-4,86 (1H, м), 4,41 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 5,06-5,15 (1H, м),		
88		Эталонный пример 98	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,30 (3H, с), 1,41-1,89 (14H, м), 1,90-2,02 (1H, м), 2,13-2,30 (4H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,99-3,13 (2H, м), 3,60-3,78 (2H, м), 4,32-4,50 (2H, м), 4,63 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 7,17 (1H, с), 7,21 (1H, с),		
89		Эталонный пример 99	Эталонный пример 115

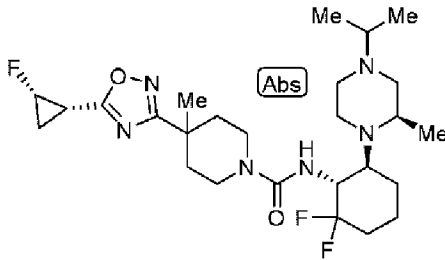
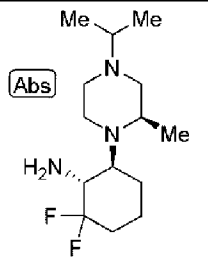
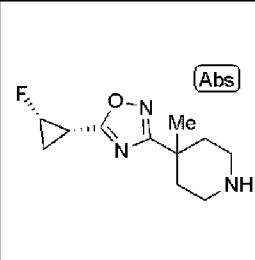
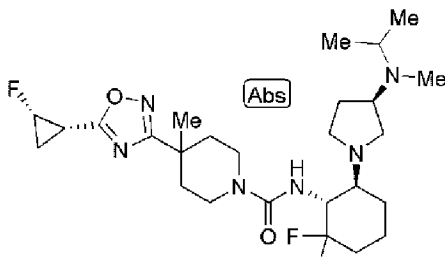
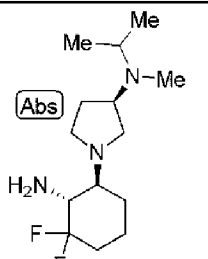
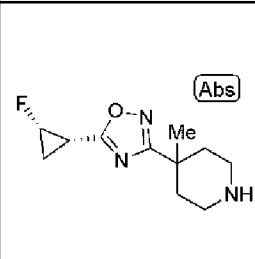
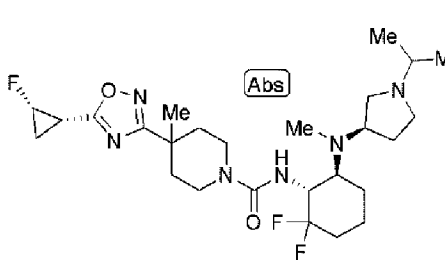
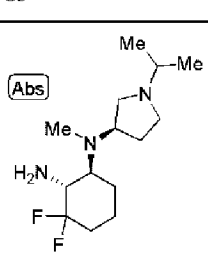
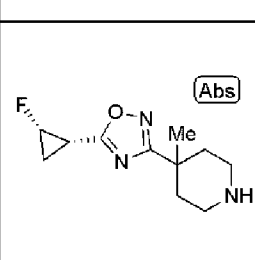
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,13 (6H, д, J = 6,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,42-1,83 (5H, м), 1,87-2,04 (2H, м), 2,06-2,17 (2H, м), 2,18-2,28 (4H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,60-2,73 (1H, м), 2,88-3,17 (5H, м), 3,30-3,80 (6H, м), 4,80-5,04 (1H, м),		
90		Эталонный пример 98	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,17-1,23 (4H, м), 1,27 (3H, с), 1,44 (3H, д, J = 6,7 Гц), 1,45 (3H, д, J = 6,7 Гц), 1,46-1,65 (4H, м), 1,69-1,91 (2H, м), 2,12-2,30 (5H, м), 2,99-3,12 (2H, м), 3,59-3,69 (2H, м), 3,69-3,77 (1H, м), 4,31-4,50 (2H, м), 4,63 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,16 (1H, с), 7,20 (1H, с),		
91		Эталонный пример 89	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,09-1,43 (11H, м), 1,43-1,56 (2H, м), 1,56-1,76 (3H, м), 1,76-2,24 (7H, м), 2,24-2,48 (5H, м), 2,48-2,75 (1H, м), 2,75-3,06 (1H, м), 3,06-3,45 (4H, м), 3,45-3,71 (1H, м), 3,71-3,87 (1H, м), 3,87-4,13 (1H, м), 4,13-4,50 (1H, м), 4,94 (1H, дддд, J = 64,4, 6,0, 6,0, 4,0 Гц), 7,13-7,44 (5H, м), 11,97 (1H, шс),		
92		Эталонный пример 119	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,18-1,29 (1H, м), 1,22 (3H, с), 1,30 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,31 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,40-1,53 (3H, м), 1,58-1,71 (1H, м), 1,78-2,03 (3H, м), 2,05-2,12 (2H, м), 2,17-2,28 (1H, м), 2,30-2,40 (2H, м), 2,81 (1H, ддд, J = 13,6, 10,8, 2,9 Гц), 2,93-3,06 (2H, м), 3,37-3,47 (1H, м), 3,54-3,61 (1H, м), 4,41-4,54 (1H, м), 4,74 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 5,40-5,48 (1H, м),		

	м), 6,53 (1H, д, J = 5,5 Гц), 8,35 (1H, д, J = 5,5 Гц),		
93		Эталонный пример 92	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,24-1,30 (9H, м), 1,35-1,53 (3H, м), 1,65-2,04 (6H, м), 2,07-2,20 (2H, м), 2,27-2,40 (2H, м), 2,83 (1H, ддд, J = 14,0, 11,6, 3,2 Гц), 2,95-3,10 (2H, м), 3,40-3,49 (1H, м), 3,57-3,67 (1H, м), 4,60-4,71 (3H, м), 4,90 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Гц), 7,42 (1H, с),		
94		Эталонный пример 93	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,89 (6H, т, J = 6,8 Гц), 1,27 (3H, с), 1,36-1,53 (3H, м), 1,64-2,04 (6H, м), 2,07-2,20 (2H, м), 2,27-2,40 (3H, м), 2,48-2,63 (2H, м), 2,84 (1H, ддд, J = 14,0, 11,2, 3,2 Гц), 2,98 (1H, ддд, J = 14,0, 11,2, 3,2 Гц), 3,40-3,50 (1H, м), 3,54-3,65 (1H, м), 4,60-4,76 (3H, м), 4,90 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 7,43 (1H, с),		
95		Эталонный пример 81	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00-1,11 (6H, м), 1,15-1,54 (7H, м), 1,54-1,75 (4H, м), 1,75-2,07 (5H, м), 2,15 (3H, с), 2,20-2,30 (3H, м), 2,30-2,42 (2H, м), 2,42-2,57 (1H, м), 2,59-2,70 (1H, м), 2,73-2,85 (1H, м), 2,90 (1H, т, J = 8,0 Гц), 3,02-3,18 (2H, м), 3,23 (1H, тт, J = 15,2, 7,2 Гц), 3,63-3,79 (2H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,6 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
96		Эталонный пример 59	Эталонный пример 115

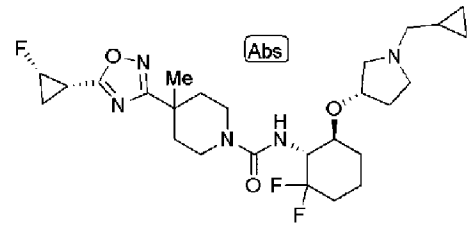
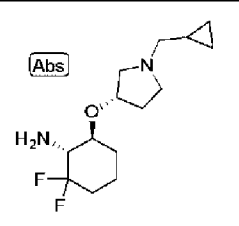
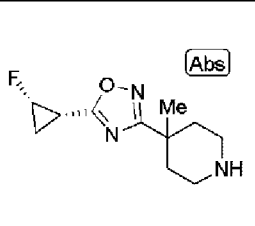
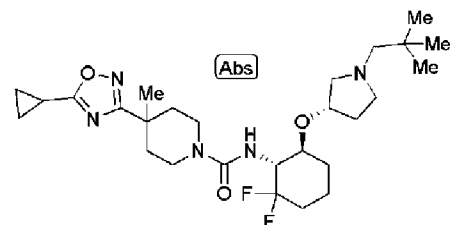
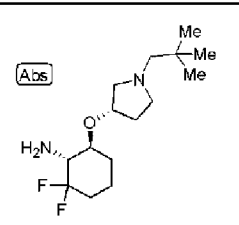
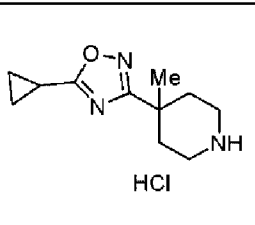
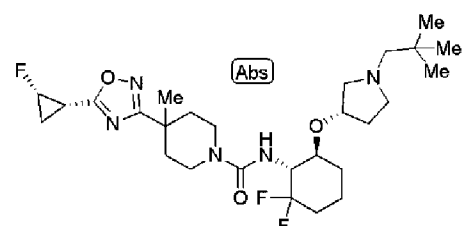
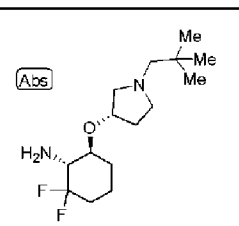
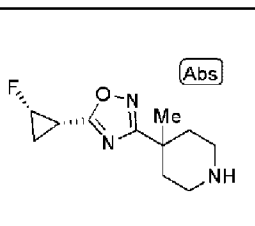
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,02 (6H, м), 1,20-1,54 (6H, м), 1,54-2,03 (8H, м), 2,08 (3H, с), 2,10-2,27 (3H, м), 2,32-2,48 (2H, м), 2,60-2,70 (2H, м), 2,76-3,23 (6H, м), 3,62-3,77 (2H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 8,0 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 64,0 6,4, 6,4, 3,6 Гц),		
97		Эталонный пример 18	Эталонный пример 117
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,22-1,48 (2H, м), 1,34 (3H, с), 1,49-1,60 (1H, м), 1,61-1,75 (2H, м), 1,75-1,87 (1H, м), 1,87-1,98 (1H, м), 1,98-2,22 (3H, м), 2,22-2,33 (2H, м), 2,33-2,54 (1H, м), 2,54-2,64 (1H, м), 2,68-2,81 (2H, м), 3,14 (2H, ддд, J = 32,4, 14,0, 10,8, 3,2 Гц), 3,62-3,84 (3H, м), 4,16 (1H, ддд, J = 23,6, 11,2, 8,0, 3,6 Гц), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
98		Эталонный пример 100	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00-1,11 (6H, м), 1,33 (3H, с), 1,36-1,84 (13H, м), 1,85-2,07 (4H, м), 2,07-2,20 (1H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,90 (1H, сеп, J = 6,4 Гц), 3,03-3,26 (3H, м), 3,42-3,52 (2H, м), 3,59-3,78 (3H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 4,50 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
99		Эталонный пример 59	Эталонный пример 8
			

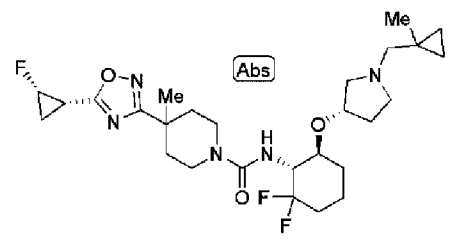
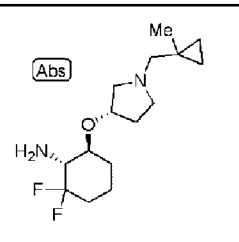
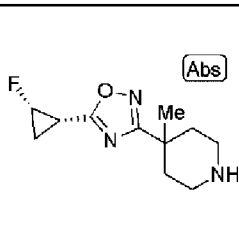
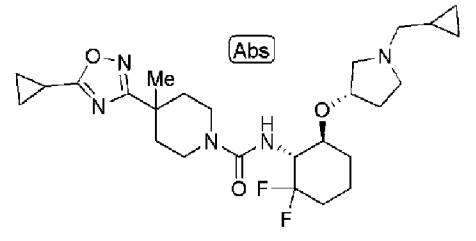
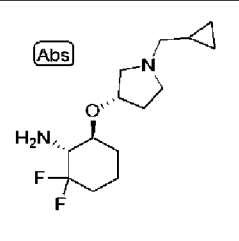
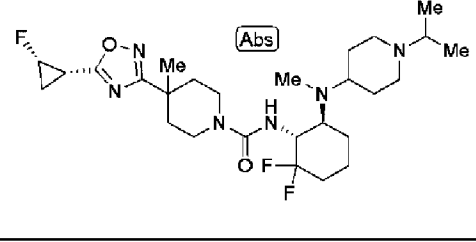
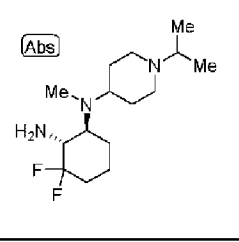
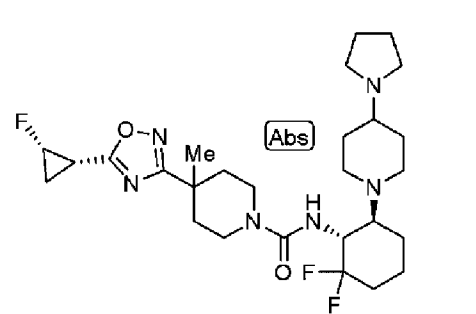
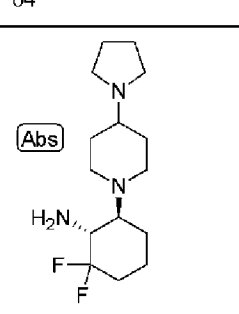
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,00 (6H, м), 1,13 (2H, д, J = 6,0 Гц), 1,17-1,24 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,32-1,50 (2H, м), 1,56-1,70 (2H, м), 1,70-1,86 (1H, м), 1,86-1,97 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2,11-2,26 (4H, м), 2,44 (1H, т, J = 7,6 Гц), 2,60-2,70 (2H, м), 2,76-2,86 (1H, м), 2,86-2,92 (2H, м), 2,92-3,17 (3H, м), 3,60-3,77 (2H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 7,6 Гц),		
100		Эталонный пример 101	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,91-0,97 (6H, м), 1,32 (3H, с), 1,37-1,86 (11H, м), 1,90-2,04 (3H, м), 2,07-2,21 (2H, м), 2,21-2,41 (5H, м), 2,49 (1H, сеп, J = 6,0 Гц), 2,62 (2H, дд, J = 15,6, 10,8 Гц), 3,02-3,16 (2H, м), 3,21-3,32 (1H, м), 3,59 (1H, т, J = 4,4 Гц), 3,63-3,78 (2H, м), 4,22-4,37 (1H, м), 4,56 (1H, д, J = 8,8 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 4,0 Гц),		
101		Эталонный пример 60	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,11 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,20-1,54 (8H, м), 1,60-1,74 (2H, м), 1,74-1,85 (4H, м), 1,85-2,04 (2H, м), 2,09-2,20 (2H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,32-2,42 (1H, м), 2,46-2,63 (3H, м), 2,76-2,85 (1H, м), 3,01-3,17 (2H, м), 3,28 (1H, сеп, J = 4,4 Гц), 3,61-3,82 (3H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,56 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,92 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
102		Эталонный пример 37	Эталонный пример 117
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,05 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,06 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,33 (3H, с), 1,36-1,51 (2H, м), 1,59-1,86 (5H, м), 1,92-2,12 (5H, м), 2,69 (2H, д, J = 13,2 Гц), 2,31-2,40 (2H, м), 2,40-2,55 (5H, м), 2,61-2,73 (1H, м), 2,95-3,27 (4H, м), 3,62-3,80 (3H, м), 4,06-4,30 (2H, м), 4,54 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
103		Эталонный пример 37	Эталонный пример 118

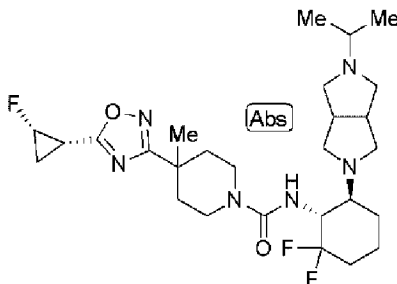
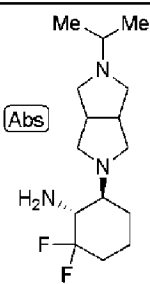
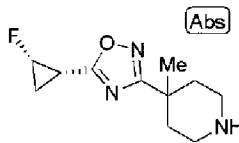
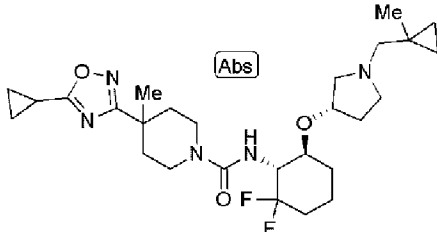
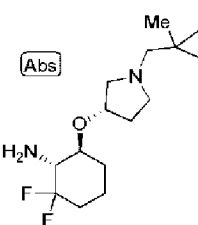
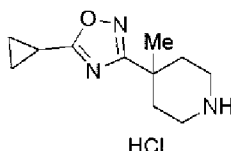
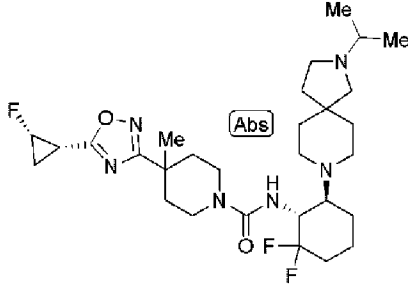
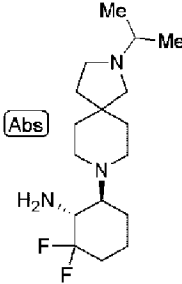
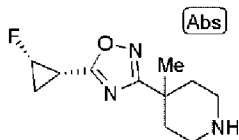
107		Эталонный пример 105	Эталонный пример 115
			
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, д, $J = 4,3$ Гц), 0,94 (3H, д, $J = 4,3$ Гц), 1,34 (3H, с), 1,36-1,54 (3H, м), 1,58-1,84 (7H, м), 1,91-2,21 (4H, м), 2,22-2,46 (6H, м), 2,46-2,58 (1H, м), 2,97-3,24 (4H, м), 3,65-3,74 (2H, м), 4,15-4,25 (2H, м), 4,58 (1H, д, $J = 9,2$ Гц), 4,92 (1H, дддд, $J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),			
108		Эталонный пример 106	Эталонный пример 115
			
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10 (6H, мс), 1,34 (3H, с), 1,39-1,54 (3H, м), 1,54-1,85 (6H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 2,04-2,21 (2H, м), 2,21-2,31 (2H, м), 2,32-2,58 (2H, м), 2,62-2,80 (1H, м), 3,05-3,19 (3H, м), 3,24-3,35 (1H, м), 3,29 (3H, с), 3,61-3,79 (3H, м), 3,92-4,01 (1H, м), 4,15-4,30 (1H, м), 4,65 (1H, д, $J = 9,2$ Гц), 4,92 (1H, дддд, $J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),			
109		Эталонный пример 107	Эталонный пример 115
			
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,94-1,29 (8H, м), 1,33 (3H, с), 1,38-1,86 (14H, м), 1,89-2,18 (2H, м), 2,18-2,31 (2H, м), 2,31-2,75 (4H, м), 2,98-3,51 (4H, м), 3,57-3,79 (2H, м), 4,08-4,26 (1H, м), 4,51 (1H, д, $J = 8,4$ Гц), 4,91 (1H, дддд, $J = 63,6, 6,4, 6,4, 4,0$ Гц),			
110		Эталонный пример 61	Эталонный пример 115
			
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,93-1,04 (9H, м), 1,23-1,53 (6H, м), 1,61-1,75 (2H, м), 1,75-1,87 (4H, м), 1,90-			

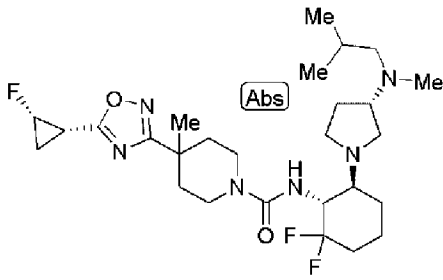
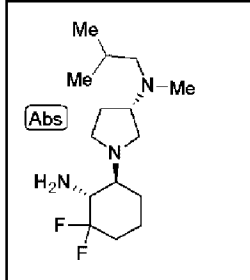
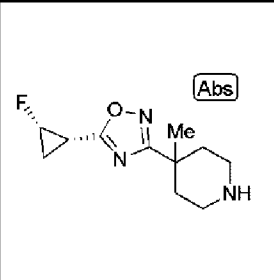
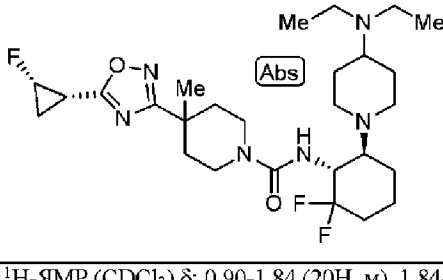
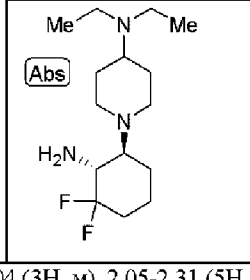
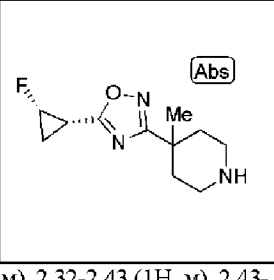
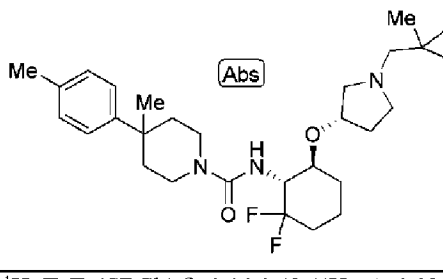
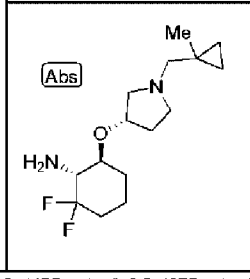
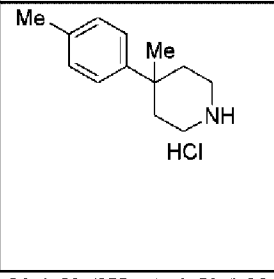
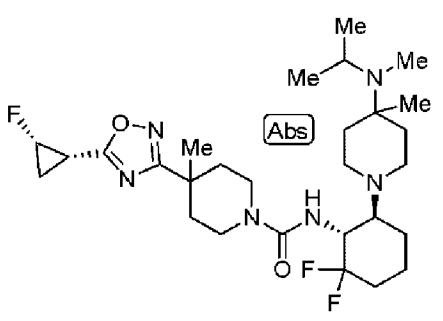
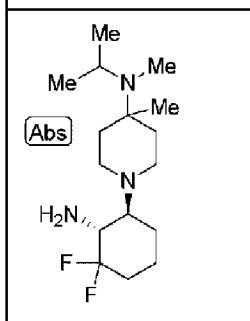
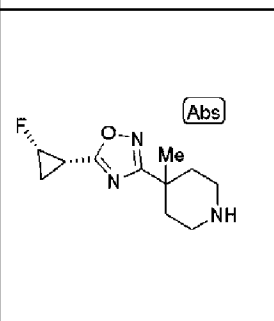
	2,04 (2H, м), 2,10-2,22 (1H, м), 2,22-2,30 (2H, м), 2,30-2,41 (2H, м), 2,54 (1H, сеп, J = 6,4 Гц), 2,62-2,81 (4H, м), 2,88 (1H, τ, J = 11,0 Гц), 3,02-3,12 (1H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 3,74-3,84 (1H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 4,48 (1H, д, J = 7,4 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
111		Эталонный пример 62	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,00 (6H, м), 1,09 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,33 (3H, с), 1,42-1,54 (3H, м), 1,60-1,89 (5H, м), 1,90-2,22 (3H, м), 2,22-2,42 (4H, м), 2,42-2,67 (4H, м), 2,68-2,79 (2H, м), 2,83-2,94 (1H, м), 3,03-3,18 (2H, м), 3,64-3,77 (2H, м), 4,10-4,27 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 8,4 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
112		Эталонный пример 82	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,02 (6H, м), 1,33 (3H, с), 1,35-1,53 (3H, м), 1,54-1,85 (5H, м), 1,86-2,04 (3H, м), 2,08 (3H, с), 2,10-2,20 (1H, м), 2,20-2,28 (2H, м), 2,31-2,42 (1H, м), 2,56-2,68 (2H, м), 2,70-2,80 (3H, м), 2,85-2,97 (1H, м), 3,02-3,16 (3H, м), 3,66-3,77 (2H, м), 4,05-4,20 (1H, м), 4,59 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,92 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Гц),		
113		Эталонный пример 83	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,02-1,12 (6H, м), 1,30-1,54 (6H, м), 1,58-1,89 (6H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,09-2,29 (7H, м), 2,29-2,41 (2H, м), 2,42-2,52 (1H, м), 2,52-2,62 (1H, м), 2,72-2,87 (2H, м), 3,03-3,18 (2H, м), 3,23 (1H, квинт, J = 7,6 Гц), 3,63-3,78 (2H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
114		Эталонный пример 84	Эталонный пример 115

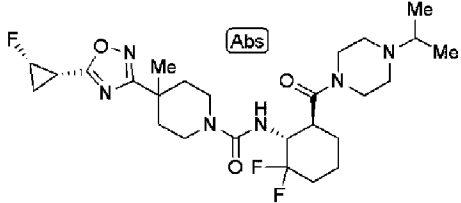
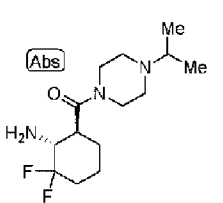
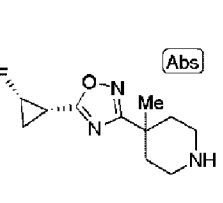
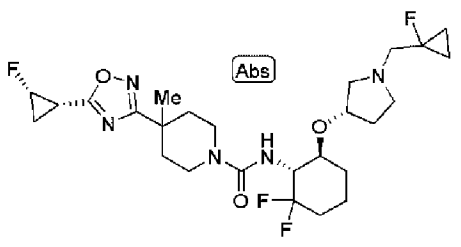
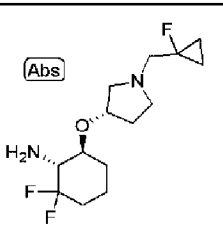
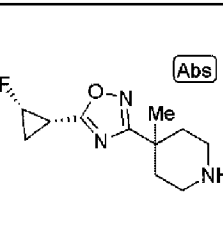
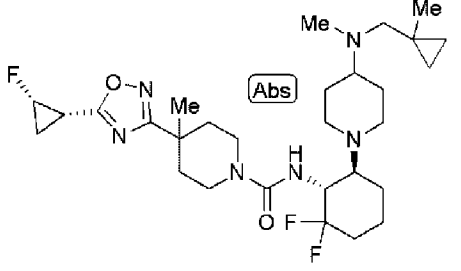
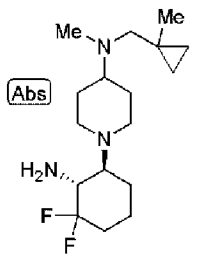
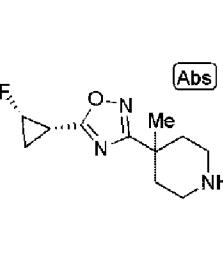
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,05 (6H, м), 1,19-1,30 (2H, м), 1,33 (3H, с), 1,37-1,53 (3H, м), 1,60-1,84 (6H, м), 1,85-2,04 (2H, м), 2,05-2,21 (5H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,30-2,42 (2H, м), 2,46-2,58 (2H, м), 2,61-2,69 (1H, м), 2,76-2,86 (1H, м), 2,91-3,03 (1H, м), 3,03-3,17 (2H, м), 3,68-3,80 (2H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,91 (1H, дддд J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
115		Эталонный пример 85	Эталонный пример 115
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,36-0,43 (2H, м), 0,43-0,50 (2H, м), 1,33 (3H, с), 1,34-1,53 (3H, м), 1,55-1,77 (5H, м), 1,77-1,86 (1H, м), 1,86-2,04 (3H, м), 2,10-2,30 (6H, м), 2,31-2,42 (1H, м), 2,52-2,73 (3H, м), 2,81 (1H, тд, J = 8,4, 4,4 Гц), 2,89 (1H, т, J = 7,6 Гц), 2,98-3,17 (3H, м), 3,62-3,77 (2H, м), 4,09-4,23 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 8,0 Гц), 4,91 (1H, дддд J = 64,0 6,0, 6,0, 4,0 Гц),		
116		Эталонный пример 105	Эталонный пример 8
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,89 (3H, д, J = 6,8 Гц), 0,90 (3H, д, J = 6,8 Гц), 1,17-1,24 (4H, м), 1,30 (3H, с), 1,35-1,49 (2H, м), 1,56-1,85 (6H, м), 1,93-2,28 (8H, м), 2,28-2,37 (1H, м), 2,40-2,49 (1H, м), 2,56-2,68 (1H, м), 2,89-2,99 (1H, м), 3,02-3,24 (3H, м), 3,61-3,76 (2H, м), 4,08-4,28 (2H, м), 4,55 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
117		Эталонный пример 95	Эталонный пример 115

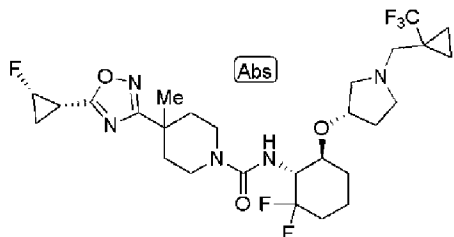
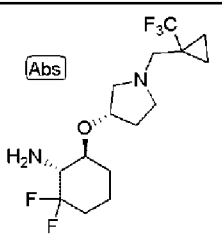
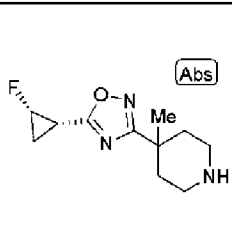
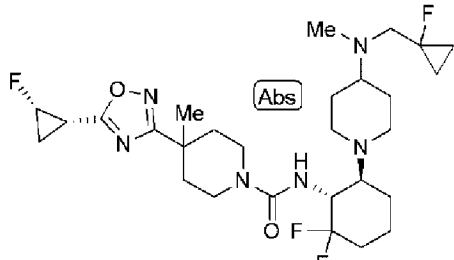
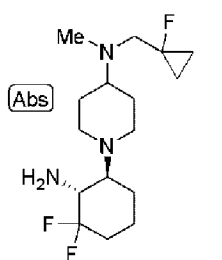
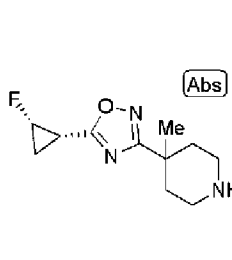
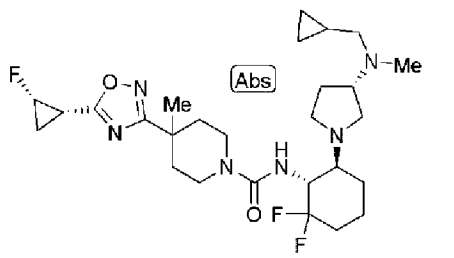
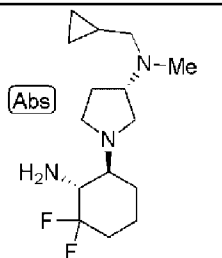
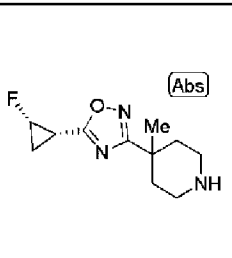
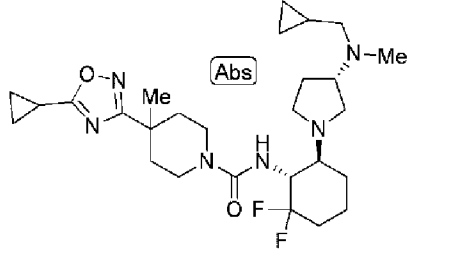
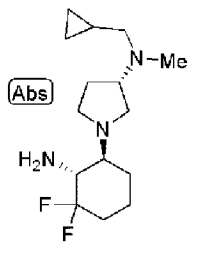
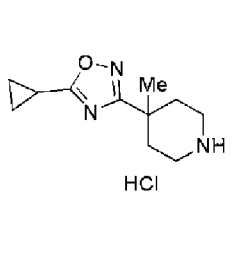
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,05 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,33 (3H, с), 1,43-1,54 (2H, м), 1,57-1,84 (7H, м), 1,88-2,03 (2H, м), 2,10-2,22 (2H, м), 2,22-2,30 (2H, м), 2,31-2,71 (10H, м), 3,02-3,17 (2H, м), 3,64-3,79 (2H, м), 3,88-4,03 (1H, м), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 5,05 (1H, д, J = 7,3 Гц),		
118		Эталонный пример 108	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,13 (2H, д, J = 4,3 Гц), 0,50 (2H, д, J = 7,3 Гц), 0,84-0,95 (1H, м), 1,33 (3H, с), 1,36-1,54 (3H, м), 1,56-1,87 (7H, м), 1,91-2,21 (4H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,31-2,46 (3H, м), 2,47-2,60 (1H, м), 2,95-3,27 (4H, м), 3,64-3,74 (2H, м), 4,10-4,25 (2H, м), 4,56 (1H, д, J = 8,5 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
119		Эталонный пример 109	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,86 (9H, с), 1,18-1,24 (4H, м), 1,30 (с, 3H), 1,35-1,50 (2H, м), 1,55-1,72 (3H, м), 1,72-1,86 (2H, м), 1,86-2,00 (1H, м), 2,00-2,29 (7H, м), 2,46 (1H, дд, J = 10,0, 4,0 Гц), 2,53-2,62 (1H, м), 2,62-2,71 (1H, м), 2,98 (1H, дд, J = 10,0, 6,4 Гц), 3,03-3,27 (3H, м), 3,61-3,78 (2H, м), 4,03-4,12 (1H, м), 4,13-4,29 (1H, м), 4,53 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
120		Эталонный пример 109	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,87 (9H, с), 1,33 (3H, с), 1,33-1,54 (3H, м), 1,56-1,85 (6H, м), 1,86-2,31 (7H, м), 2,32-2,42 (1H, м), 2,43-2,52 (1H, м), 2,54-2,75 (2H, м), 2,89-3,26 (4H, м), 3,63-3,80 (2H, м), 4,02-4,12 (1H, м), 4,13-4,29 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,4, 6,4, 4,0 Гц),		
121		Эталонный пример 110	Эталонный пример 115

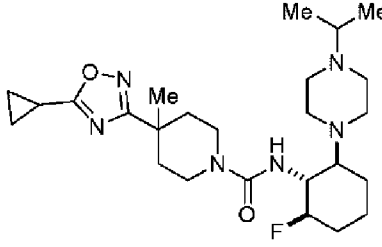
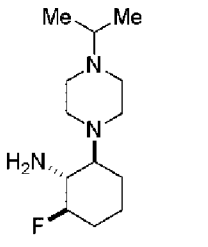
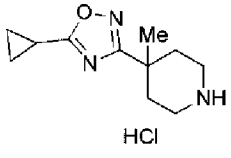
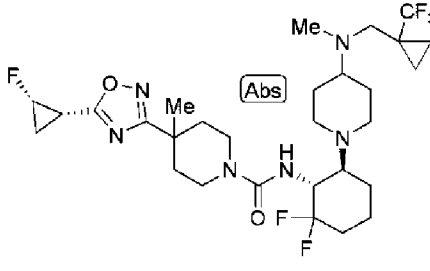
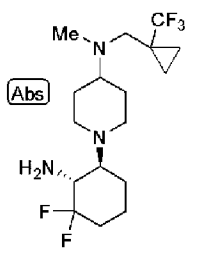
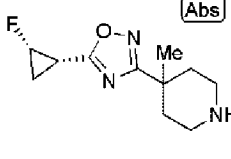
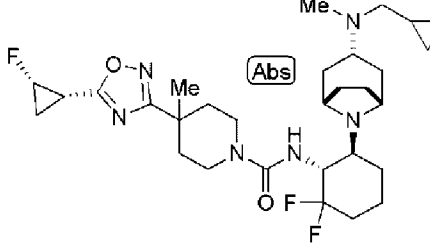
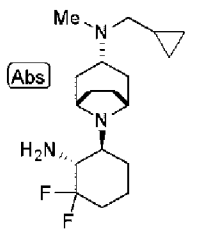
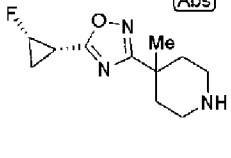
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,19-0,38 (4H, м), 1,03-1,17 (3H, м), 1,32-1,54 (4H, м), 1,34 (3H, с), 1,56-1,84 (6H, м), 1,90-2,56 (10H, м), 3,01-3,24 (4H, м), 3,63-3,75 (2H, м), 4,10-4,27 (2H, м), 4,57 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 63,5, 6,0, 6,0, 3,7 Гц),		
122		Эталонный пример 108	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,06-0,16 (2H, м), 0,44-0,52 (2H, м), 0,81-0,93 (1H, м), 1,09-1,23 (5H, м), 1,30 (3H, с), 1,34-1,49 (2H, м), 1,54-1,85 (4H, м), 1,94-2,26 (6H, м), 2,26-2,42 (3H, м), 2,46-2,54 (1H, м), 2,70-2,79 (1H, м), 3,02-3,26 (4H, м), 3,61-3,74 (2H, м), 4,09-4,27 (2H, м), 4,56 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
123		Эталонный пример 63	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,97-1,09 (6H, м), 1,32 (3H, с), 1,36-1,53 (4H, м), 1,53-1,69 (3H, м), 1,69-1,87 (4H, м), 1,91-2,04 (2H, м), 2,04-2,20 (3H, м), 2,20-2,28 (5H, м), 2,30-2,42 (2H, м), 2,62-2,77 (2H, м), 2,82-2,95 (2H, м), 3,03-3,15 (2H, м), 3,63- 3,76 (2H, м), 4,03-4,18 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
124		Эталонный пример 64	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,18-1,36 (5H, м), 1,36-1,54 (3H, м), 1,60-2,05(13H, м), 2,06-2,20 (2H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,34-2,43 (1H, м), 2,45-2,66 (7H, м), 2,74-2,83 (1H, м), 3,01-3,16 (2H, м), 3,72-3,82 (1H, м), 3,72-3,82 (1H, м), 4,09-4,23 (1H, м), 4,57 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		

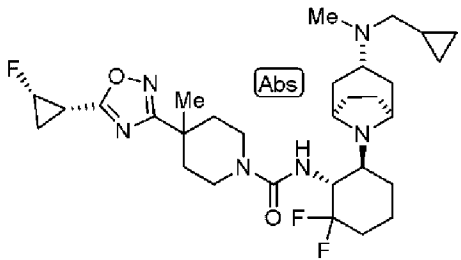
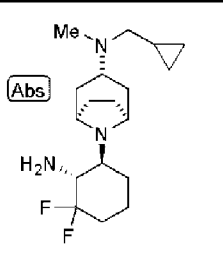
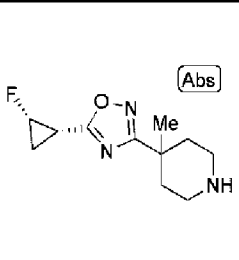
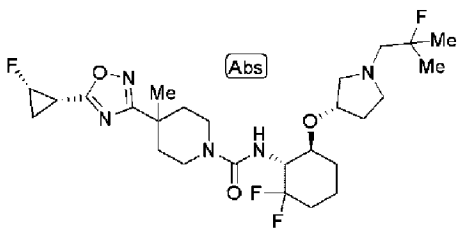
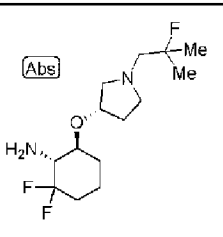
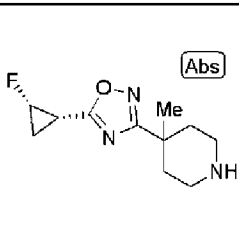
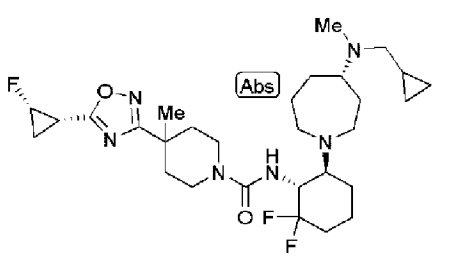
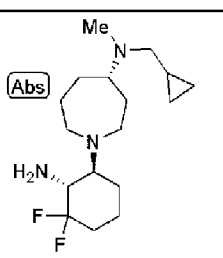
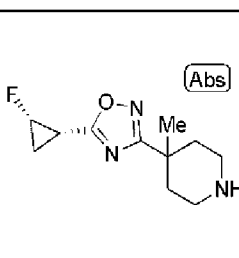
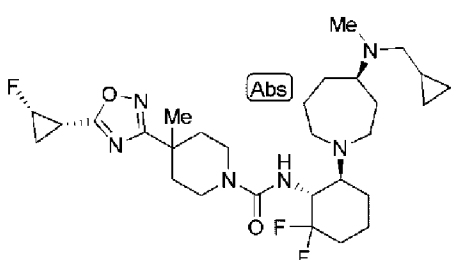
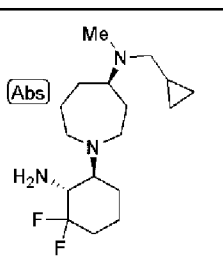
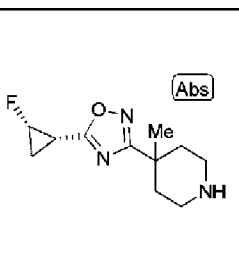
125		Эталонный пример 65	Эталонный пример 115
			
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,97-1,10 (6H, м), 1,21-1,35 (4H, м), 1,35-1,52 (2H, м), 1,62-1,76 (4H, м), 1,76-1,87 (2H, м), 1,87-2,22 (4H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,31-2,42 (3H, м), 2,48-2,64 (3H, м), 2,64-2,80 (2H, м), 2,98-3,09 (1H, м), 3,09-3,24 (3H, м), 3,58-3,70 (1H, м), 3,76-3,88 (1H, м), 4,07-4,24 (1H, м), 4,52 (1H, д, J = 8,0 Гц), 4,91 (1H, дddd, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),			
126		Эталонный пример 110	Эталонный пример 8
		 HCl	
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,22-0,34 (4H, м), 1,04-1,24 (8H, м), 1,31 (3H, с), 1,33-1,49 (2H, м), 1,54-1,84 (6H, м), 1,93-2,55 (9H, м), 3,02-3,24 (4H, м), 3,61-3,74 (2H, м), 4,11-4,27 (2H, м), 4,56 (1H, д, J = 9,2 Гц),			
127		Эталонный пример 66	Эталонный пример 115
			
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,00-1,12 (6H, м), 1,21-1,40 (5H, м), 1,40-1,59 (6H, м), 1,59-1,74 (4H, м), 1,74-1,84 (1H, м), 1,84-2,06 (2H, м), 2,08-2,22 (1H, м), 2,22-2,43 (8H, м), 2,43-2,65 (5H, м), 3,03-3,12 (1H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 3,63-3,73 (1H, м), 3,73-3,83 (1H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 4,56 (1H, д, J = 8,0 Гц), 4,91 (1H, дddd, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),			
128		Эталонный пример 86	Эталонный пример 115

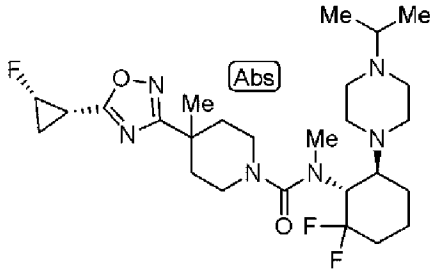
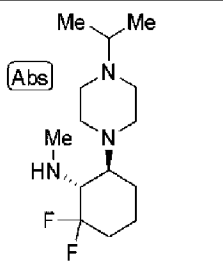
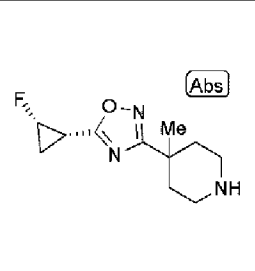
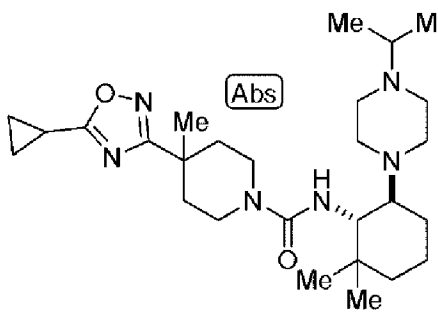
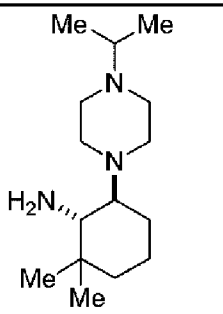
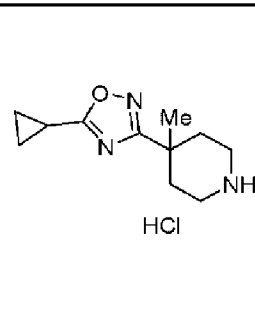
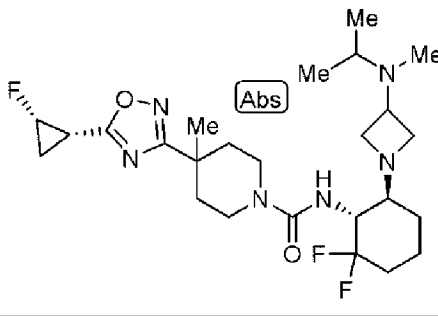
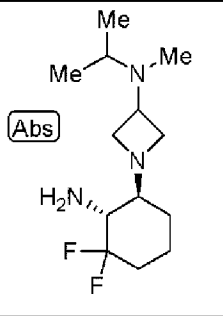
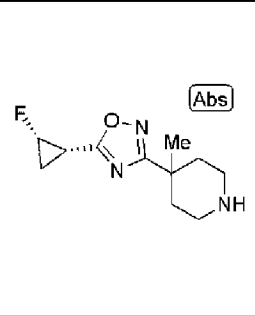
				
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,86 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,29-1,53 (6H, м), 1,53-1,76 (4H, м), 1,76-2,08 (7H, м), 2,08-2,28 (6H, м), 2,32-2,41 (1H, м), 2,42-2,52 (1H, м), 2,52-2,63 (1H, м), 2,63-2,73 (1H, м), 2,76-2,90 (3H, м), 3,02-3,17 (2H, м), 3,70 (2H, тт, J = 14,8, 4,0 Гц), 4,07-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, J = 8,0 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц)			
129		Эталонный пример 67	Эталонный пример 115	
				
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,90-1,84 (20H, м), 1,84-2,04 (3H, м), 2,05-2,31 (5H, м), 2,32-2,43 (1H, м), 2,43-2,77 (6H, м), 2,79-2,95 (1H, м), 3,03-3,19 (2H, м), 3,65-3,81 (2H, м), 4,08-4,24 (1H, м), 4,54 (1H, д, J = 7,9 Гц), 4,93 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),			
130		Эталонный пример 110	Коммерческий продукт	
				
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,16-0,48 (4H, м), 0,98-1,28 (4H, м), 1,25 (3H, с), 1,30-1,50 (2H, м), 1,50-1,89 (7H, м), 1,95-2,21 (5H, м), 2,22-2,65 (2H, м), 2,33 (3H, с), 3,11-3,24 (1H, м), 3,25-3,41 (2H, м), 3,41-3,67 (3H, м), 4,10-4,27 (2H, м), 4,58 (1H, д, J = 7,9 Гц), 7,16 (2H, д, J = 7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J = 7,9 Гц),			
131		Эталонный пример 68	Эталонный пример 115	
				

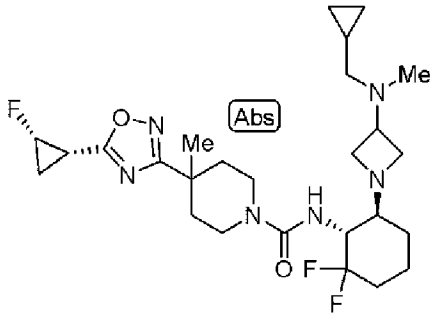
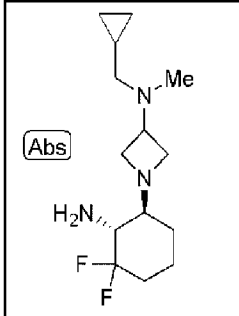
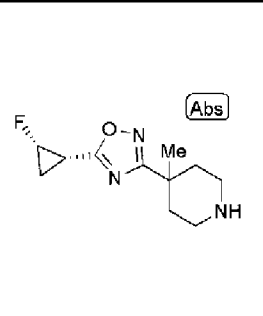
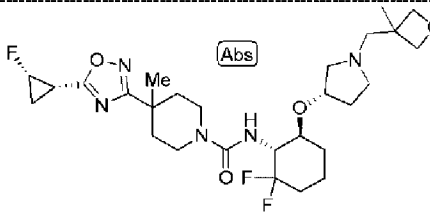
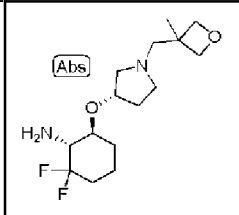
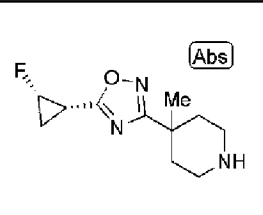
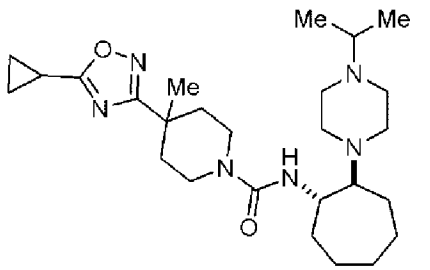
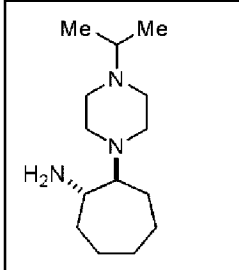
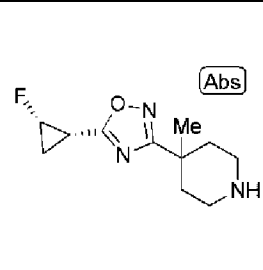
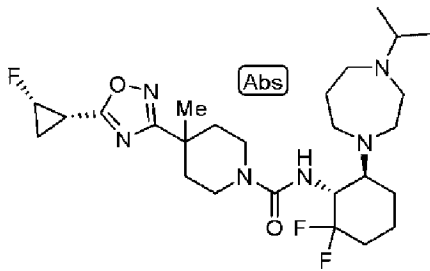
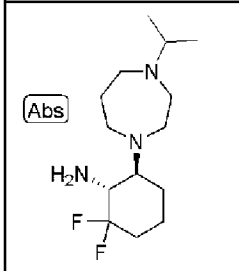
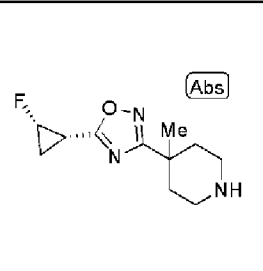
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,88 (3H, c), 0,92-0,98 (6H, м), 1,22-1,52 (8H, м), 1,60-1,84 (6H, м), 1,89-2,03 (2H, м), 2,04 (3H, c), 2,09-2,31 (4H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,41-2,55 (3H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 3,00-3,23 (3H, м), 3,64-3,75 (1H, м), 3,75-3,85 (1H, м), 4,06-4,22 (1H, м), 4,58 (1H, д, J = 7,2 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
132		Эталонный пример 94	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,04 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,31 (3H, c), 1,41-2,05 (9H, м), 2,14-2,27 (3H, м), 2,31-2,59 (5H, м), 2,64-2,77 (1H, м), 2,85-2,96 (1H, м), 2,99-3,10 (2H, м), 3,46-3,74 (6H, м), 4,46-4,53 (1H, м), 4,53-4,68 (1H, м), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
133		Эталонный пример 111	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,57-0,69 (2H, м), 0,99-1,10 (2H, м), 1,33 (3H, c), 1,35-1,53 (3H, м), 1,58-1,89 (4H, м), 1,91-2,20 (5H, м), 2,20-2,30 (2H, м), 2,32-2,41 (1H, м), 2,41-2,49 (1H, м), 2,51-2,61 (1H, м), 2,75-2,94 (3H, м), 3,04-3,26 (4H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 4,13-4,27 (2H, м), 4,58 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
134		Эталонный пример 69	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,14-0,34 (4H, м), 0,98-1,10 (3H, м), 1,18-1,37 (6H, м), 1,37-1,54 (3H, м), 1,54-1,74 (2H, м), 1,74-1,84 (2H, м), 1,84-2,03 (2H, м), 2,03-2,42 (12H, м), 2,46-2,57 (2H, м), 2,62-2,72 (1H, м), 2,79-2,90 (1H, м), 3,01-3,20 (2H, м), 3,65-3,74 (1H, м), 3,74-3,85 (1H, м), 4,07-4,21 (1H, м), 4,55 (1H, д, J = 7,3 Гц), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
135		Эталонный пример 112	Эталонный пример 115

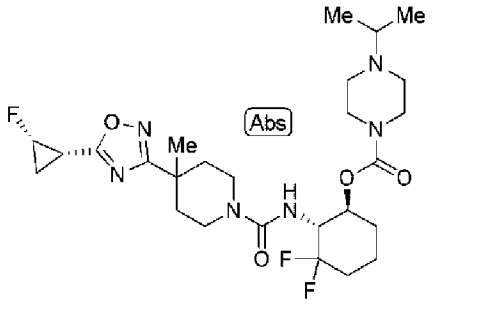
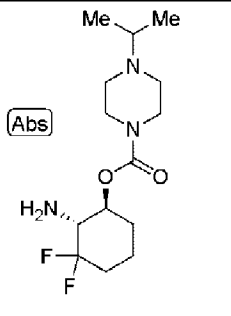
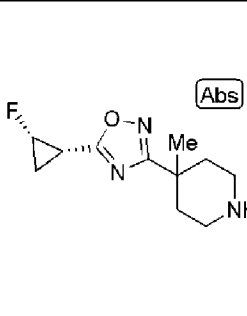
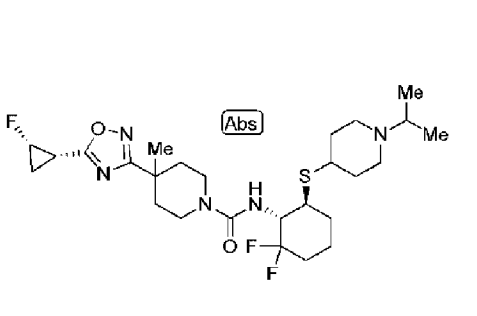
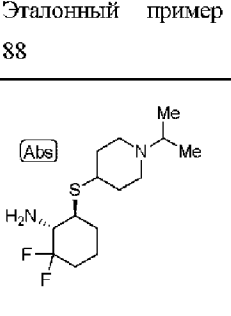
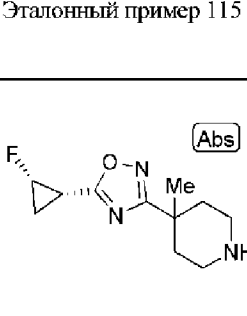
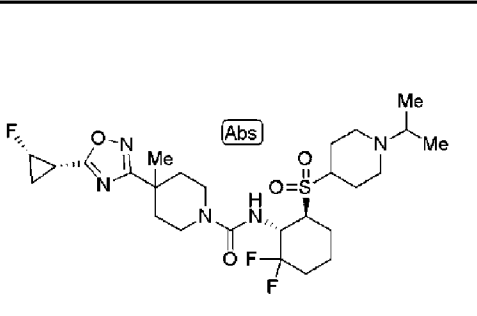
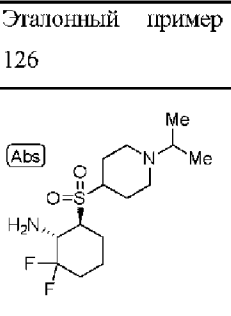
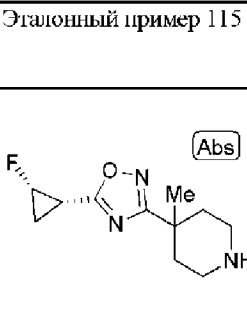
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,58-0,72 (2H, м), 0,93-1,02 (2H, м), 1,29-1,54 (4H, м), 1,33 (3H, с), 1,55-1,84 (4H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 2,03-2,21 (2H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,30-2,50 (3H, м), 2,55-2,82 (3H, м), 3,00-3,24 (4H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 4,08-4,27 (2H, м), 4,56 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,92 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
136		Эталонный пример 70	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,52-0,66 (2H, м), 0,99-1,09 (2H, м), 1,16-1,36 (3H, м), 1,33 (3H, с), 1,36-1,53 (3H, м), 1,53-1,84 (5H, м), 1,84-2,03 (2H, м), 2,04-2,20 (2H, м), 2,21-2,31 (2H, м), 2,31-2,47 (5H, м), 2,47-2,60 (2H, м), 2,63-2,92 (4H, м), 3,04-3,19 (2H, м), 3,68-3,79 (2H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,49-4,62 (1H, м), 4,92 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
137		Эталонный пример 87	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,13-0,33 (2H, м), 0,52-0,74 (2H, м), 0,90-1,14 (1H, м), 1,23-1,38 (5H, м), 1,38-1,55 (2H, м), 1,57-1,69 (2H, м), 1,69-1,87 (2H, м), 1,87-2,05 (4H, м), 2,10-2,27 (4H, м), 2,32-2,41 (2H, м), 2,41-2,62 (4H, м), 2,62-2,73 (2H, м), 2,90-3,04 (2H, м), 3,04-3,17 (2H, м), 3,52-3,75 (2H, м), 4,06-4,23 (1H, м), 4,51-4,64 (1H, м), 4,92 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
138		Эталонный пример 87	Эталонный пример 8
		 HCl	

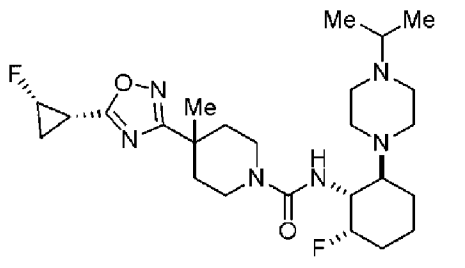
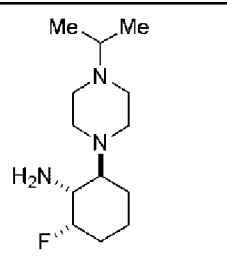
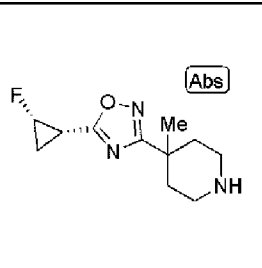
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,05-0,24 (2H, м), 0,44-0,63 (2H, м), 0,80-1,00 (1H, м), 1,13 (4H, д, J = 6,0 Гц), 1,17-1,23 (4H, м), 1,24-1,50 (5H, м), 1,54-1,86 (4H, м), 1,86-1,99 (2H, м), 2,11-2,24 (4H, м), 2,24-2,45 (4H, м), 2,52-2,73 (2H, м), 2,82-2,96 (2H, м), 3,00-3,16 (2H, м), 3,58-3,72 (2H, м), 4,06-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, J = 8,0 Гц),		
139		Эталонный пример 123	Эталонный пример 8
			 HCl
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,01 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,16-1,24 (6H, м), 1,30 (3H, с), 1,54-1,70 (3H, м), 1,81-1,88 (2H, м), 2,09-2,31 (5H, м), 2,34-2,53 (6H, м), 2,53-2,63 (1H, м), 2,67-2,76 (2H, м), 3,04-3,18 (2H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 3,72-3,88 (2H, м), 4,19 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 4,68 (1H, д, J = 6,1 Гц),		
140		Эталонный пример 71	Эталонный пример 115
			 Abs
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,57-0,64 (2H, м), 0,87-0,93 (2H, м), 1,10-1,53 (9H, м), 1,54-1,73 (4H, м), 1,74-1,84 (1H, м), 1,84-1,91 (1H, м), 1,91-2,11 (2H, м), 2,11-2,30 (7H, м), 2,31-2,40 (1H, м), 2,45-2,55 (2H, м), 2,55-2,69 (3H, м), 2,80-2,87 (1H, м), 3,02-3,19 (2H, м), 3,65-3,83 (2H, м), 4,06-4,21 (1H, м), 4,53 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 4,83-5,00 (1H, м),		
141		Эталонный пример 72	Эталонный пример 115
			 Abs
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,00-0,06 (2H, м), 0,42-0,49 (2H, м), 0,72-0,83 (1H, м), 1,19-1,42 (3H, м), 1,31 (3H, с), 1,42-1,82 (13H, м), 1,89-2,02 (1H, м), 2,05-2,16 (1H, м), 2,16-2,28 (7H, м), 2,30-2,40 (1H, м), 2,51-2,60 (1H, м), 2,72-2,85 (1H, м), 2,99-3,09 (1H, м), 3,09-3,18 (1H, м), 3,20-3,26 (1H, м), 3,36-3,41 (1H, м), 3,65-3,74 (1H, м), 3,77-3,85 (1H, м), 3,97-4,10 (1H, м), 4,67 (1H, д, J = 7,3 Гц), 4,90 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
142		Эталонный пример 73	Эталонный пример 115

			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,01-0,22 (2H, м), 0,39-0,64 (2H, м), 0,77-0,97 (1H, м), 1,13-1,52 (6H, м), 1,52-1,87 (13H, м), 1,89-2,03 (1H, м), 2,03-2,72 (10H, м), 3,01-3,32 (4H, м), 3,33-3,50 (1H, м), 3,60-3,72 (1H, м), 3,74-3,87 (1H, м), 3,95-4,12 (1H, м), 4,65 (1H, д, J = 7,9 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
143		Эталонный пример 113	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,17-1,86 (18H, м), 1,88-2,20 (5H, м), 2,20-2,30 (2H, м), 2,30-2,42 (1H, м), 2,44-3,03 (3H, м), 3,04-3,24 (4H, м), 3,61-3,75 (2H, м), 4,09-4,28 (2H, м), 4,60 (1H, д, J = 9,2 Гц), 4,91 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
144		Эталонный пример 74	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,02-0,10 (2H, м), 0,44-0,52 (2H, м), 0,76-0,87 (1H, м), 1,24-1,52 (10H, м), 1,58-1,87 (5H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,06-2,16 (1H, м), 2,16-2,30 (8H, м), 2,30-2,40 (1H, м), 2,46-2,79 (6H, м), 3,03-3,19 (2H, м), 3,65-3,78 (2H, м), 4,02-4,16 (1H, м), 4,61 (1H, д, J = 7,3 Гц), 4,90 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
145		Эталонный пример 75	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,05-0,19 (2H, м), 0,47-0,60 (2H, м), 0,83-0,98 (1H, м), 1,21-1,53 (10H, м), 1,53-2,03 (7H, м), 2,07-2,19 (1H, м), 2,19-2,66 (13H, м), 2,68-2,83 (2H, м), 3,03-3,15 (2H, м), 3,62-3,80		

	(2H, м), 4,01-4,18 (1H, м), 4,59 (1H, д, J = 7,9 Гц), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
146		Эталонный пример 120	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03 (6H, д, J = 6,7 Гц), 1,27-1,39 (5H, м), 1,39-1,51 (1H, м), 1,52-1,83 (4H, м), 1,89-2,13 (3H, м), 2,17-2,28 (2H, м), 2,29-2,58 (7H, м), 2,58-2,69 (1H, м), 2,75-2,99 (7H, м), 2,99-3,09 (1H, м), 3,34-3,46 (2H, м), 4,35-4,49 (1H, м), 4,89 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
147		Эталонный пример 121	Эталонный пример 8
			
	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 0,86 (3H, с), 0,90 (3H, с), 1,01 (3H, д, J = 6,8 Гц), 1,02 (3H, д, J = 6,8 Гц), 1,10-1,33 (6H, м), 1,31 (3H, с), 1,35-1,49 (2H, м), 1,55-1,72 (3H, м), 1,84-1,93 (1H, м), 2,13-2,28 (3H, м), 2,30-2,59 (8H, м), 2,66-2,75 (2H, м), 3,09-3,18 (2H, м), 3,28-3,35 (1H, м), 3,53 (1H, д, J = 11,6 Гц), 3,67-3,79 (2H, м),		
148		Эталонный пример 76	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,15-1,30 (6H, м), 1,33 (3H, с), 1,37-1,57 (3H, м), 1,57-1,85 (6H, м), 1,85-2,03 (3H, м), 2,11-2,30 (3H, м), 2,30-2,61 (4H, м), 3,10-3,22 (2H, м), 3,22-3,42 (1H, м), 3,47-3,68 (4H, м), 3,68-3,77 (1H, м), 3,77-3,84 (1H, м), 4,04-4,25 (1H, м), 4,91 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
149		Эталонный пример 77	Эталонный пример 115

			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,02-0,19 (2H, м), 0,44-0,59 (2H, м), 0,75-0,90 (1H, м), 1,12-1,28 (1H, м), 1,32 (3H, с), 1,40-1,55 (2H, м), 1,55-1,70 (3H, м), 1,70-1,82 (2H, м), 1,84-2,04 (4H, м), 2,08-2,29 (8H, м), 2,98-3,20 (4H, м), 3,46-3,56 (2H, м), 3,66-3,76 (2H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,59-4,73 (1H, м) 4,91 (1H, дддд, J = 64,0, 6,0, 6,0, 4,0 Гц),		
150		Эталонный пример 114	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,32-1,55 (6H, м), 1,35 (3H, с), 1,58-1,86 (6H, м), 1,91-2,11 (3H, м), 2,11-2,21 (1H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,32-3,05 (6H, м), 3,06-3,24 (3H, м), 3,64-3,76 (2H, м), 4,08-4,28 (2H, м), 4,30-4,35 (2H, м), 4,44-4,51 (2H, м), 4,60 (1H, д, J = 8,5 Гц), 4,93 (1H, дддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
151		Эталонный пример 122	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,07 (6H, д, J = 5,5 Гц), 1,14-1,25 (6H, м), 1,31 (3H, с), 1,31-1,43 (2H, м), 1,43-1,79 (4H, м), 1,83-1,93 (1H, м), 2,13-2,26 (4H, м), 2,26-2,82 (12H, м), 3,01-3,16 (2H, м), 3,29-3,42 (1H, м), 3,59-3,76 (2H, м), 5,80-6,06 (1H, шс),		
152		Эталонный пример 78	Эталонный пример 115
			

	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,90-1,12 (6H, м), 1,22-1,53 (7H, м), 1,54-2,05 (7H, м), 2,08-2,20 (1H, м), 2,20-2,29 (2H, м), 2,30-2,40 (1H, м), 2,48-3,04 (10H, м), 3,04-3,17 (2H, м), 3,66-3,80 (2H, м), 4,02-4,17 (1H, м), 4,72 (1H, с), 4,90 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
153		Эталонный пример 125	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,89-1,17 (6H, м), 1,33 (3H, с), 1,42-1,69 (6H, м), 1,69-1,89 (2H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 2,04-2,14 (1H, м), 2,14-2,82 (8H, м), 2,99-3,13 (2H, м), 3,28-3,77 (6H, м), 4,20-4,35 (1H, м), 4,68-4,80 (1H, м), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 4,94 (1H, д, J = 8,5 Гц),		
154		Эталонный пример 88	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03-1,21 (6H, м), 1,35 (3H, с), 1,41-1,90 (8H, м), 1,91-2,61 (11H, м), 2,61-2,71 (1H, м), 2,71-3,04 (4H, м), 3,05-3,21 (2H, м), 3,64-3,79 (2H, м), 4,11-4,27 (1H, м), 4,63 (1H, д, J = 9,8 Гц), 4,93 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		
155		Эталонный пример 126	Эталонный пример 115
			
	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,14 (6H, м), 1,33 (3H, с), 1,43-1,54 (1H, м), 1,54-1,81 (5H, м), 1,82-2,32 (11H, м), 2,32-2,45 (2H, м), 2,71-2,85 (1H, м), 2,96-3,24 (6H, м), 3,66-3,82 (2H, м), 4,67-4,80 (1H, м), 4,92 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц), 4,93 (1H, д, J = 9,2 Гц),		
156		Эталонный пример 124	Эталонный пример 115

		
¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,98-1,38 (10H, м), 1,40-1,78 (10H, м), 1,89-2,11 (3H, м), 2,16-2,32 (2H, м), 2,32-2,42 (1H, м), 2,43-3,44 (9H, м), 3,54-3,77 (2H, м), 4,89-5,26 (2H, м), 4,93 (1H, ддд, J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6 Гц),		

Химические наименования примера 82 - примера 155 перечислены ниже.

Пример 82: N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 83: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 84: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 85: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 86: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 87: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 88: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 89: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 90: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 91: N-[(1R,6S)-6-{бензил[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 92: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[2-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 93: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 94: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(2-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 95: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{метил[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 96: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 97: 4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 98: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,3S,5S)-8-(пропан-2-ил)-8-azaбицикло[3,2,1]октан-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 99: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 100: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,8R)-3-(пропан-2-ил)-3-azaбицикло[3,2,1]октан-8-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 101: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[(пропан-2-ил)окси]пиперидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 102: 4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 103: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-этил-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид

Пример 104: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,8S)-3-(пропан-2-ил)-3-azaбицикло[3,2,1]октан-8-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 105: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,3R,5S)-8-(пропан-2-ил)-8-azaбицикло[3,2,1]октан-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 106: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,6S)-3-(пропан-2-ил)-3-azaбицикло[3,1,0]hexan-6-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-

оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 107: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 108: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3R,4R)-4-метокси-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 109: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[4-метил-1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 110: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2S)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил] циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 111: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2R)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил] циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 112: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 113: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{метил[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 114: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 115: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[циклопропил(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 116: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 117: N-[(1R,6R)-2,2-дифтор-6-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 118: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 119: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 120: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 121: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 122: N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 123: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{метил[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 124: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 125: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[5-(пропан-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 126: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 127: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[2-(пропан-2-ил)-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 128: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(2-метилпропил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 129: N-{(1R,6S)-6-[4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил]-2,2-дифторциклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 130: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид

Пример 131: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-метил-4-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 132: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-карбонил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 133: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(1-

фторциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 134: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{метил[(1-метилциклопропил)метил]амино}пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 135: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-{[1-(трифторметил)циклопропил]метил}пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 136: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{[(1-фторциклопропил)метил](метил)амино}пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 137: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 138: N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 139: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,2R,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 140: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(метил{[1-(трифторметил)циклопропил]метил}амино)пиперидин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 141: N-[(1R,6S)-6-{(1R,3R,5S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 142: N-[(1R,6S)-6-{(1R,3S,5S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 143: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-фтор-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 144: N-[(1R,6S)-6-{(4S)-4-[(циклопропилметил)(метил)амино]азепан-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 145: N-[(1R,6S)-6-{(4R)-4-[(циклопропилметил)(метил)амино]азепан-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 146: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N,4-диметилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 147: 4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1S,6S)-2,2-диметил-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 148: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{3-[метил(пропан-2-ил)амино]азетидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 149: N-[(1R,6S)-6-{3-[(циклопропилметил)(метил)амино]азетидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 150: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 151: *rac*-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метил-N-{(1S,2S)-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогептил}пиперидин-1-карбоксамид

Пример 152: N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 153: (1S,2R)-3,3-дифтор-2-[(4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбонил)амино]циклогексил 4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

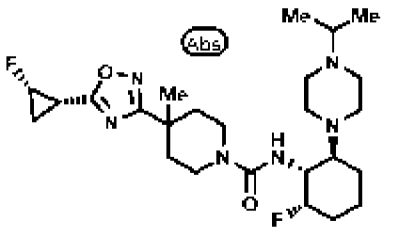
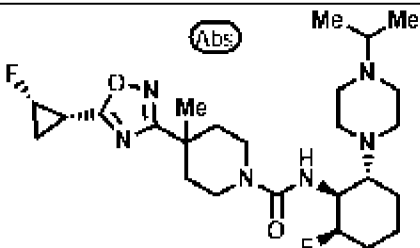
Пример 154: N-[(1S,6S)-2,2-дифтор-6-{1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил}сульфанил]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 155: N-{(1S,6S)-2,2-дифтор-6-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-сульфонил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

Соединение вышеприведенного эталонного примера 124, которое представляет собой диастереосмесь, и его промежуточные соединения для получения соединения, может быть получено в виде единственного энантиомера путем оптического разделения с помощью хиральной колоночной хроматографии или путем кристаллизации с кислотой, имеющей хиральный центр. Кроме того, соединение эталонного примера 124 также может быть получено в виде единственного энантиомера с использованием оптически активного эпоксида в качестве исходного вещества. Таким образом, когда эталонный пример 124 в качестве исходного Материала А далее определяют посредством разделения или асимметрического синтеза, диастереосмесь из примера 156 может быть получена в виде каждого диастереомера.

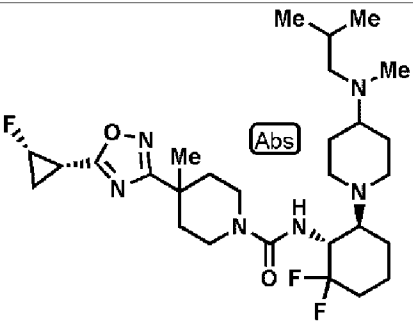
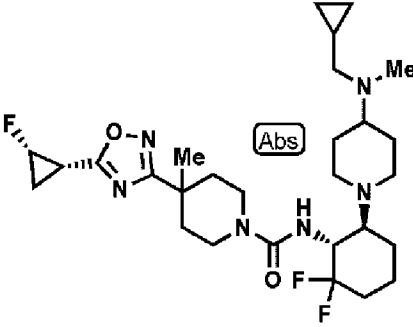
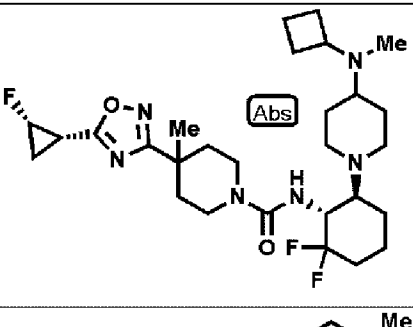
Кроме того, соединение из примера 156, которое представляет собой диастереосмесь, может быть получено в виде единственного энантиомера путем оптического разделения с помощью хиральной колоночной хроматографии или путем кристаллизации с кислотой, имеющей хиральный центр. Таким образом, два диастереомера примера 156 можно разделить на отдельные диастереомеры.

Соединение из примера 156 представляет собой диастереосмесь, состоящую из двух разных диастереомеров. Эти диастереомеры могут быть разделены посредством обработки или путем оптического разделения с помощью хиральной колоночной хроматографии. Это означает, что по существу получены два разных диастереомера.

№	Химическая структура диастереомера	Химическое наименование
156-A		4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-{(1R,2S,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид
156-B		4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-{(1S,2R,6R)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Примеры 157-160:

Соединения из примеров 157-160, показанные в таблице ниже, получают по способу из примера 17 с применением соединения из эталонного примера 80 и и каждого подходящего коммерческого соединения альдегида или кетона.

Пример	Химическая структура	Спектральные данные
157		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,84 (6H, д, $J = 6,0$ Гц), 1,18-1,35 (4H, м), 1,35-1,54 (3H, м), 1,60-1,84 (8H, м), 1,83-2,04 (2H, м), 2,04-2,31 (1H, м), 2,31-2,41 (1H, м), 2,45-2,56 (1H, м), 2,61-2,71 (1H, м), 2,77-2,87 (1H, м), 3,01-3,20 (2H, м), 3,65-3,75 (1H, м), 3,75-3,86 (1H, м), 4,06-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 4,91 (1H, ддд, $J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),
158		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,06-0,13 (2H, м), 0,47-0,55 (2H, м), 0,80-0,91 (1H, м), 1,19-1,36 (6H, м), 1,36-1,53 (4H, м), 1,53-1,84 (3H, м), 1,84-2,03 (2H, м), 2,04-2,21 (2H, м), 2,21-2,45 (10H, м), 2,46-2,58 (2H, м), 2,64-2,71 (1H, м), 2,81-2,89 (1H, м), 3,04-3,19 (2H, м), 3,67-3,79 (2H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 4,55 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 4,92 (1H, ддд, $J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),
159		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,15-1,35 (5H, м), 1,35-1,53 (3H, м), 1,53-1,74 (4H, м), 1,74-2,21 (14H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,30-2,43 (2H, м), 2,44-2,57 (2H, м), 2,61-2,72 (1H, м), 2,74-2,88 (1H, м), 3,00-3,20 (3H, м), 3,65-3,82 (2H, м), 4,05-4,21 (1H, м), 4,54 (1H, д, $J = 8,0$ Гц), 4,91 (1H, ддд, $J = 64,0, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),
160		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,08-1,83 (16H, м), 1,84-2,03 (3H, м), 2,07-2,43 (9H, м), 2,45-2,76 (5H, м), 2,86-2,98 (1H, м), 3,06-3,20 (2H, м), 3,62-3,77 (2H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 4,53 (1H, д, $J = 7,9$ Гц), 4,93 (1H, ддд, $J = 63,6, 6,0, 6,0, 3,6$ Гц),

Химические наименования примера 157 - примера 160 перечислены ниже.

Пример 157: N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(2-метилпропил)амино]пиперидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 158: N-[(1R,6S)-6-{4-[(циклопропилметил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

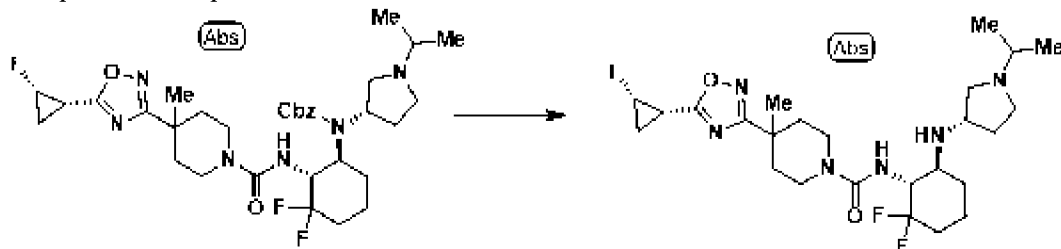
Пример 159: N-[(1R,6S)-6-{4-[циклобутил(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 160: N-[(1R,6S)-6-{4-[этил(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-

метилпиперидин-1-карбоксамид

Пример 161:

N-[(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

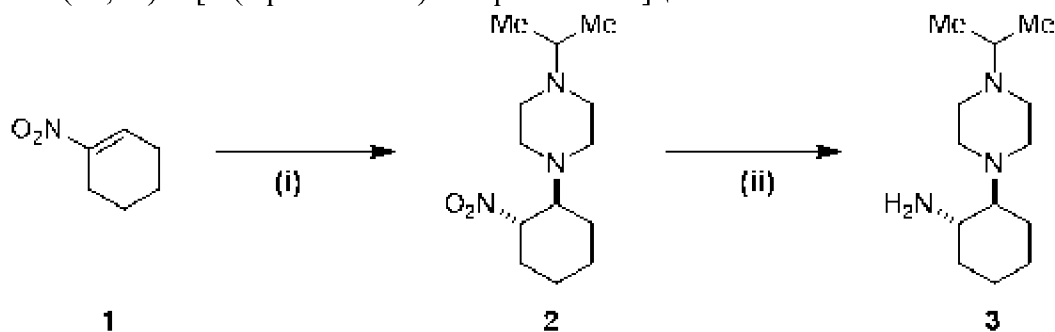


К смеси эталонного примера 90 (175 мг) и этанола (1,3 мл) добавляют палладий на угле (6,4 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в атмосфере водорода. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, реакционную смесь фильтруют через Целит и концентрируют *в вакууме*. Затем полученный остаток очищают ВЭЖХ (элюат: ацетонитрил/вода/ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (44,1 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,03-1,31 (2H, м), 1,13 (6H, д, $J=6,0$ Гц), 1,34 (3H, с), 1,38-1,88 (13H, м), 1,91-2,23 (3H, м), 2,27 (2H, д, $J=13,2$ Гц), 2,33-2,42 (1H, м), 2,42-2,54 (1H, м), 2,95-3,21 (2H, м), 3,32-3,54 (1H, шс), 3,58-3,80 (2H, м), 3,91-4,08 (1H, м), 4,65 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 4,93 (1H, дддд, $J=63,6, 6,4, 6,4, 4,0$ Гц).

Эталонный пример 1:

rac-(1S,2S)-2-[4-(Пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К смеси соединения 1 (1,13 г) и дихлорметан (2 мл) добавляют 1-изопропилпиперазин (1,14 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 17 часов. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, диэтиловый эфир добавляют к реакционной смеси. Осадок удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 2 (1,82 г).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 256/0,48

Стадия (ii):

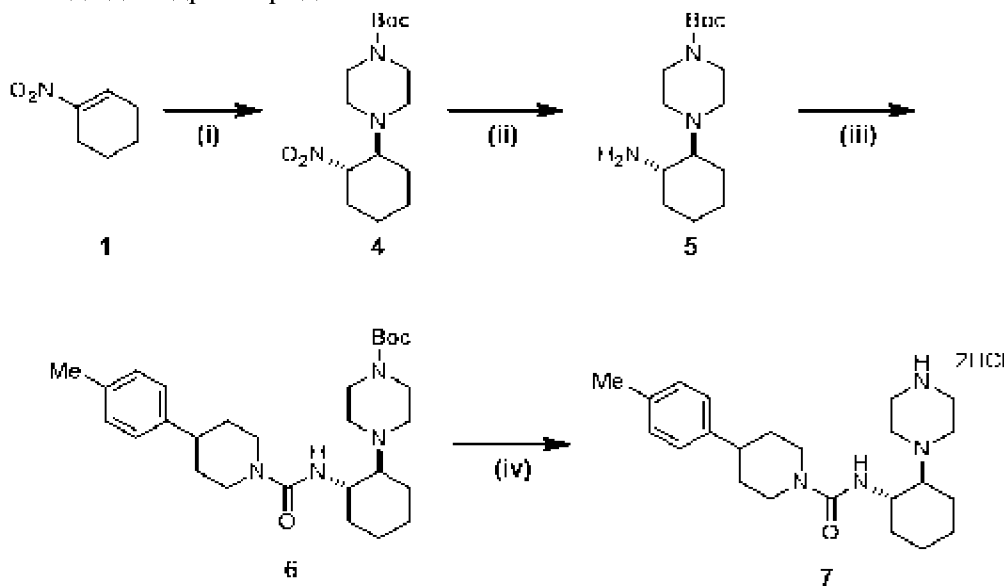
К смеси соединения 2 (1,14 г), уксусной кислоты (2,04 мл) и этанола (15 мл)

добавляют палладий на угле (0,95 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 18 часов. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, реакцию смесь фильтруют через Целит и концентрируют *в вакууме*. Затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения 3 (0,370 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 226/0,31

Эталонный пример 2:

rac-4-(4-Метилфенил)-N-[(1S,2S)-2-(пиперазин-1-ил)циклогексил]пиперидин-1-карбоксамид дигидрохлорид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 4 (1,28 г) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 1 с применением соединения 1 (1,17 г) и 1-Вос-пиперазина (1,72 г).

Стадия (ii):

К раствору соединения 4 (593 мг) в этаноле (9 мл) добавляют гидроксид палладия (266 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают в атмосфере водорода. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, реакцию смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 5 (560 мг).

Стадия (iii):

К смеси соединения 5 (370 мг), триэтиламина (0,91 мл) и дихлорметана (5 мл) добавляют 4-нитрофенилхлорформиат (316 мг) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 2 часов. Затем, 4-(4-метилфенил)пиперидин (297 мг) добавляют к реакционной смеси при 0°C и перемешивание продолжают при комнатной температуре. После окончания реакции, подтвержденного потреблением реакционного промежуточного соединения, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат:

гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 6 (435 мг).

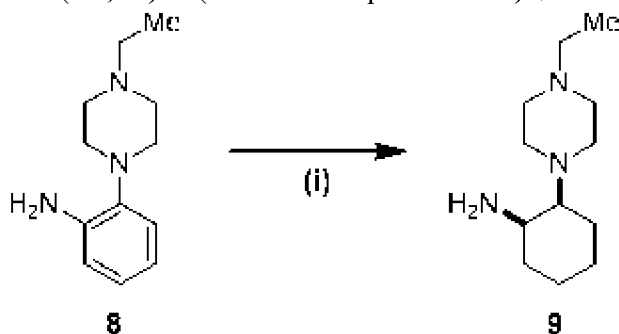
Стадия (iv):

К смеси соединения 6 (430 мг) и хлороформа (3 мл) добавляют раствор хлороводорода/диоксана (4 M, 2,22 мл) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 16 часов. Затем, реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 7 (310 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 385/0,71

Эталонный пример 3:

rac-(1R,2S)-2-(4-Этилпиперазин-1-ил)циклогексан-1-амин



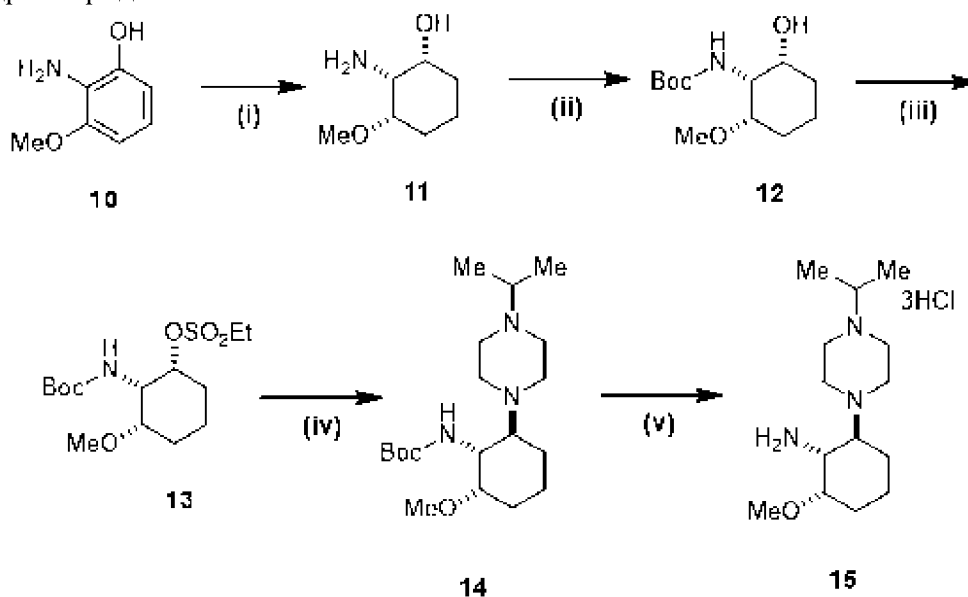
Стадия (i):

К смеси соединения 8 (312 мг) и уксусной кислоты (5 мл) добавляют оксид платины(IV) (86 мг) и смесь перемешивают при 70°C в атмосфере водорода в течение 6 часов. Затем, реакционную смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 9 (9 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 212/0,15

Эталонный пример 4:

rac-(1R,2S,6S)-2-Метокси-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин тригидрохлорид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 11 (424 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 3 с применением соединения 10 (407 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 146/0,15

Стадия (ii):

К смеси соединения 11 (424 мг), триэтиламина (1,22 мл) и ацетонитрила (10 мл) добавляют $W_{O_2}O$ (765 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 12 (310 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 246/0,78

Стадия (iii):

К смеси соединения 12 (141 мг), триэтиламина (0,160 мл) и ТГФ (3 мл) добавляют этансульфонилхлорид (0,160 мл) при температуре льда, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивание продолжают. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 13 (180 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 338/0,86

Стадия (iv):

К смеси соединения 13 (155 мг), 1-изопропилпиперазина (236 мг) и 1,4-диоксана (4 мл) добавляют карбонат калия (76 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение 13 часов, нагревая при 150°C с помощью микроволнового устройства. Затем, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 14 (17 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 356/0,81

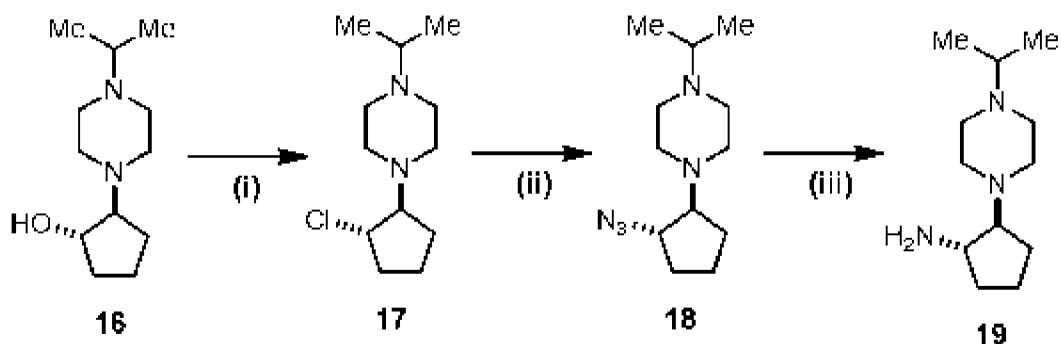
Стадия (v):

Указанное в заголовке соединение 15 (16,8 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 14 (16,3 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 256/0,32

Эталонный пример 5:

rac-(1S,2S)-2-[4-(Пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклопентан-1-амин



Стадия (i):

К смеси соединения 16 (315 мг), триэтиламина (0,289 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют этансульфонилхлорид (0,15 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 17 (140 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 231/0,44

Стадия (ii):

К смеси соединения 17 (136 мг) и ДМФ (4 мл) добавляют азид натрия (77 мг), и смесь перемешивают при 80°C в течение 3,5 часов. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 18 (137 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 238/0,42

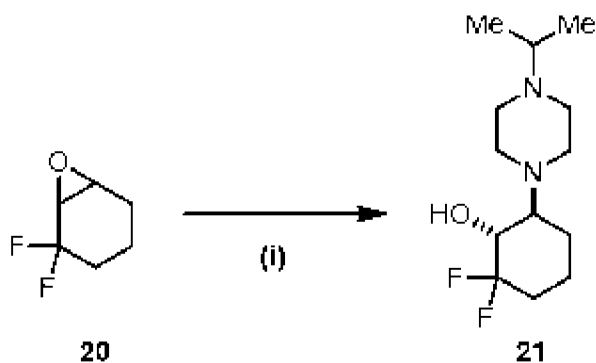
Стадия (iii):

К смеси соединения 18 (42,4 мг), раствора хлороводорода/этилацетата (4,0 М, 0,711 мл) и этанола (2,8 мл) добавляют палладий на угле (202 мг), и смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 8 часов. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, метанол и водный бикарбонат натрия добавляют к реакционной смеси, и смесь фильтруют через Целит и экстрагируют хлороформом/метанолом (6/1). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 19 (98,7 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 212/0,15

Эталонный пример 6:

rac-(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-ол



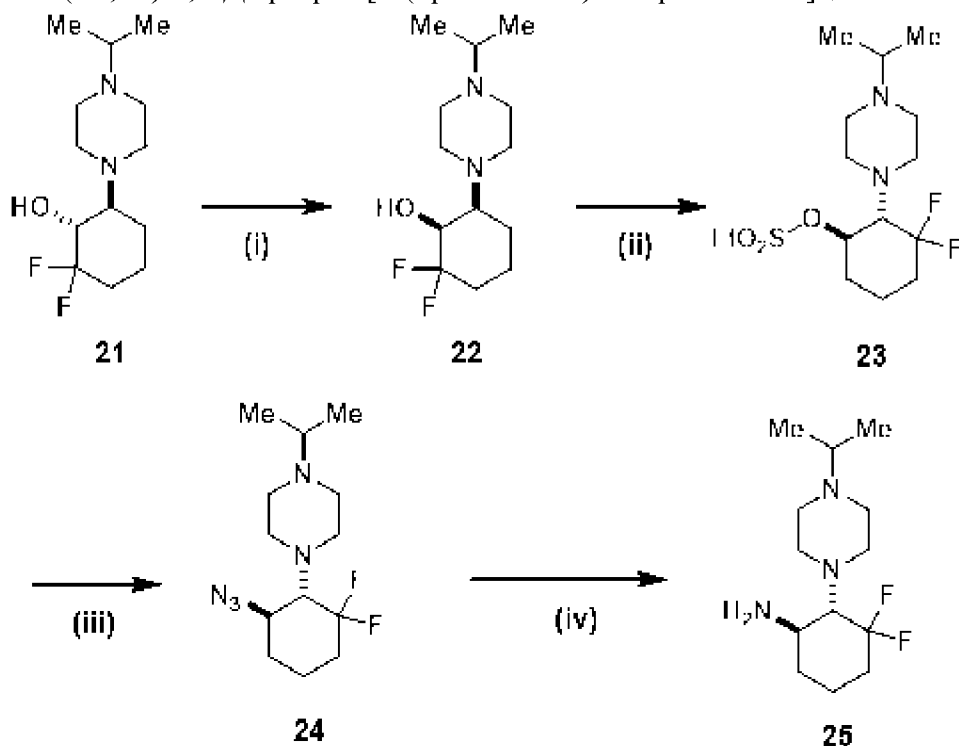
Стадия (i):

К смеси соединения 20 (688 мг) и этанола (20 мл) добавляют 1-изопропилпиперазин (723 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение 9 часов нагревая при 80°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют *в вакууме*. И полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 21 (830 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 263/0,35

Эталонный пример 7:

rac-(1R,2S)-3,3-Дифтор-2-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К смеси ДМСО (0,081 мл) и дихлорметана (2 мл) добавляют оксалилхлорид (0,075 мл) при -78°C, и смесь перемешивают в течение 20 минут. Затем, раствор соединения 21 (150 мл) в дихлорметане (2 мл) добавляют к реакционной смеси, и смесь перемешивают при -78°C еще в течение 30 минут. Триэтиламин (0,398 мл) добавляют к реакционной смеси, и смесь нагревают до 0°C. Затем, смесь перемешивают в течение 30 минут и туда боргидрид натрия добавляют. Смесь перемешивают в течение 30 минут. И к реакционной смеси

добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 22 (27 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 263/0,38

Стадия (ii):

К смеси соединения 22 (27 мг), триэтиламина (0,029 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют этансульфонилхлорид (0,015 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 23 (23 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 354/0,65

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 24 (16,0 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 5 с применением соединения 23 (23,4 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 288/0,60

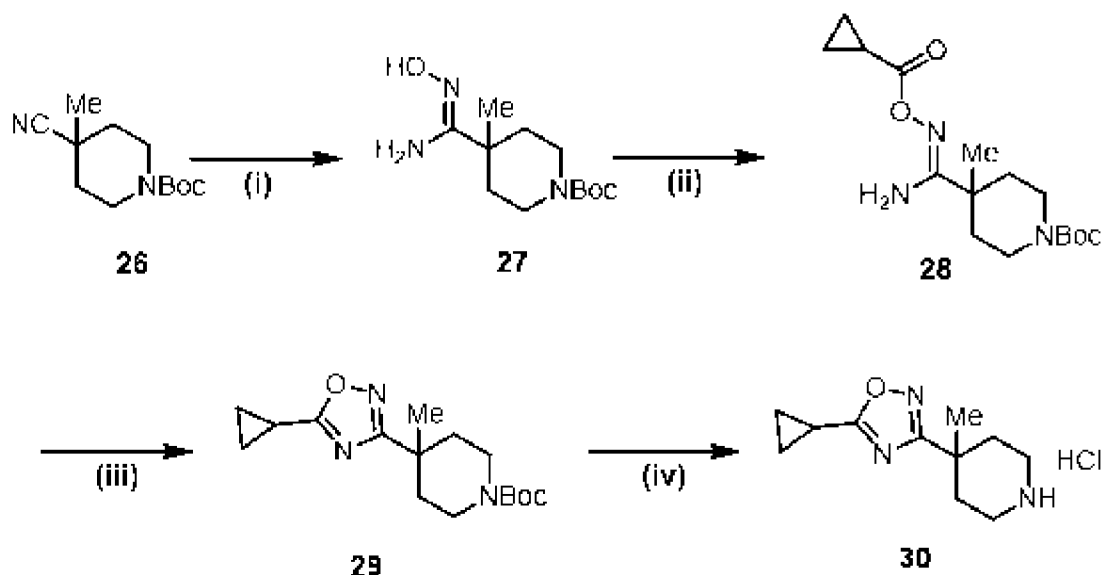
Стадия (iv):

К смеси соединения 24 (14 мг), ТГФ (1 мл) и воды (1 мл) добавляют трифенилфосфин (25,6 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 4,5 часов, нагревая при 50°C. Затем, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют водную хлористоводородную кислоту. Смесь промывают этилацетатом, и водный бикарбонат натрия добавляют к водному слою. Полученную смесь экстрагируют хлороформом/метанолом (3/1). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 25 (7,8 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 262/0,31

Эталонный пример 8:

4-(5-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидина моногидрохлорид



Стадия (i):

К раствору Соединение 26 (50,0 г) в этаноле (446 мл) добавляют 50% водный гидроксилламин (132 мл), и смесь перемешивают при 70°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и воду (892 мл) добавляют к реакционной смеси. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпавшие в осадок белые кристаллы собирают на фильтр, полученные кристаллы суспендируют в воде (344 мл) снова и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирают на фильтр и сушат с получением указанного в заголовке соединения 27 (52,3 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 258/0,52 (Способ С)

Стадия (ii):

К смеси соединения 27 (52,3 г), циклопропанкарбоновой кислоты (18,4 г), НАТУ (85 г) и ТГФ (406 мл) на ледяной бане медленно по каплям добавляют триэтиламин (142 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляют этилацетат (406 мл) и смесь промывают водой (406 мл) и насыщенным раствором соли (406 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 28 (59,1 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 326/0,77 (Способ С)

Стадия (iii):

Смесь соединения 28 (59,1 г), DBU (54,2 мл) и толуола (727 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают водой (727 мл). Органический слой концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 29 (54,5 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 308/1,11

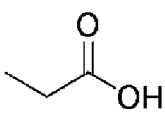
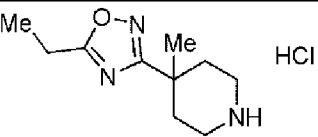
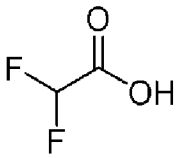
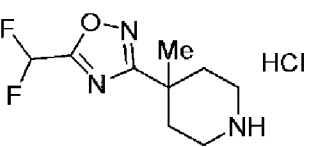
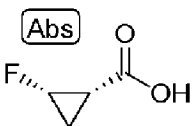
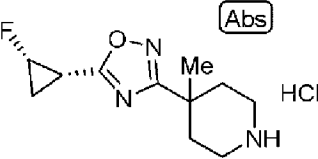
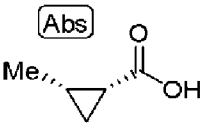
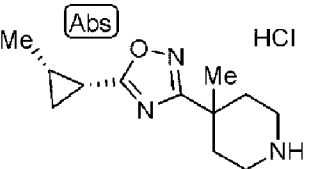
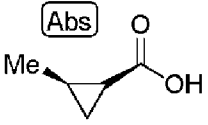
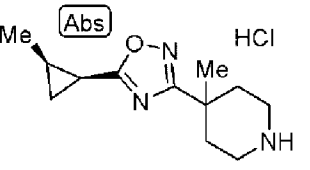
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 30 (35,3 г) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 29 (54,5 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 208/0,30 (Способ С)

Эталонные примеры 9-12'

Соединения эталонных примеров 9-12', показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 8, с применением подходящего исходного соединения вместо циклопропанкарбоновой кислоты на стадии (ii) в эталонном примере 8.

Эталонный пример	Исходное соединение	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
9			ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 196/0,32 (Способ С)
10			ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 218/0,44
11			ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 226/0,29 (Способ С)
12			ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 222/0,46 (Способ С)
12'			ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 222/0,46 (Способ С)

Эталонный пример 9: 4-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид

Эталонный пример 10: 4-[5-(диформетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-метилпиперидин моногидрохлорид

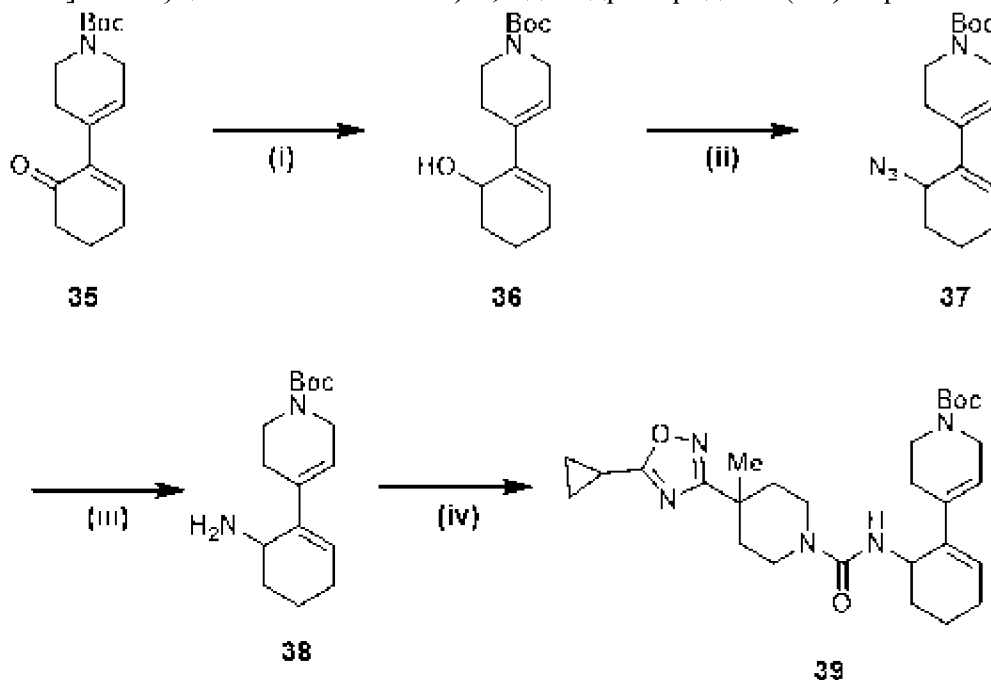
Эталонный пример 11: 4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин моногидрохлорид

Эталонный пример 12: 4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин моногидрохлорид

Эталонный пример 12': 4-метил-4-{5-[(1S,2R)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин моногидрохлорид

Эталонный пример 13:

rac-tert-Бутил 4-(6-{[4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбонил]амино} циклогекс-1-ен-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Стадия (i):

К смеси соединения 35 (192 мг), гептагидрата хлорида церия(III) (309 мг) и метанола (3 мл) добавляют боргидрид натрия (51,4 мг) при температуре льда, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют водный бикарбонат натрия и смесь экстрагируют хлороформом/метанолом (6/1). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*, и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 36 (120 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 280/0,97

Стадия (ii):

К смеси соединения 36 (115 мг), триэтиламина (0,143 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют этансульфонилхлорид (0,058 мл) при температуре льда, и смесь перемешивают в течение 30 минут. Затем, азид натрия (107 мг) добавляют к реакционному раствору. Смесь нагревают до комнатной температуры и затем смесь перемешивают. После окончания реакции, подтвержденного потреблением реакционного промежуточного соединения, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 37 (80 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 305/1,25

Стадия (iii)

Указанное в заголовке соединение 38 (35 мг) получают по методике стадии (iv) в

эталонном примере 7 с применением соединения 37 (73 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 279/0,74

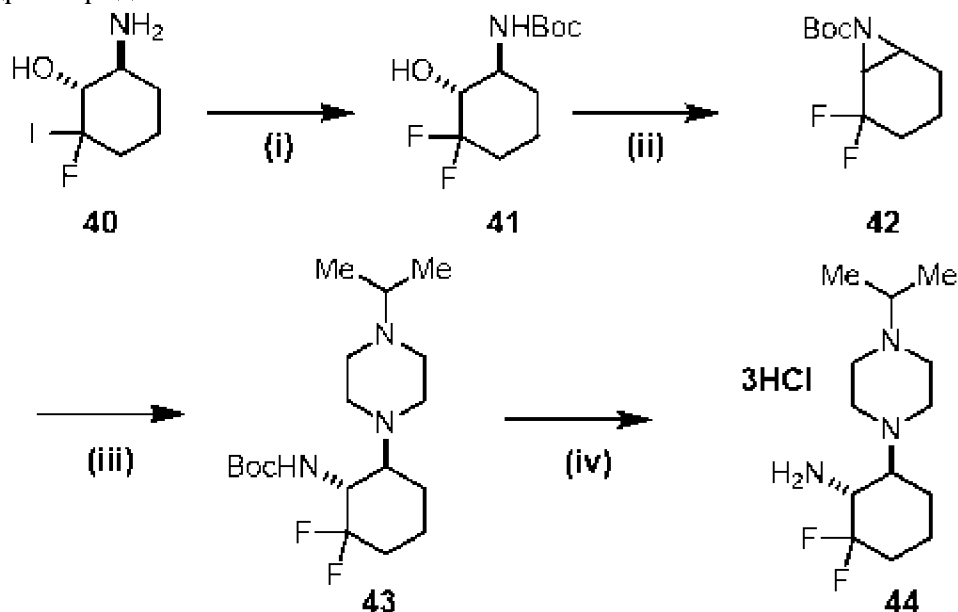
Стадия (iv)

Указанное в заголовке соединение 39 (14,0 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 2 с применением соединения 38 (14,4 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 512/1,14

Эталонный пример 14:

rac-(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин тригидрохлорид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 41 (1,59 г) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 4 с применением соединения 40 (1,69 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 252/0,73

Стадия (ii):

К смеси соединения 41 (1,5 г) и ТГФ (30 мл) добавляют *трет*-бутоксид калия (1,01 г) при температуре льда, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 20 минут. Затем, тозилхлорид (1,37 г) добавляют к реакционной смеси при температуре льда, и реакционную смесь перемешивают еще в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляют воду при температуре льда и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток растворяют в 1,4-диоксане (30 мл), и тозилхлорид (1,37 г) добавляют к раствору при температуре льда. Раствор нагревают до 100°C и перемешивают в течение 30 минут. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и водный хлорид аммония добавляют к реакционному раствору. Смесь экстрагируют хлороформом/этанолом (3/1). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 42 (1,09 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 234/1,01

Стадия (iii):

Смесь соединения 42 (1,09 г), 1-изопропилпиперазина (0,899 г) и этанола (10 мл) перемешивают в течение 8 часов, нагревая при 120°C с помощью микроволнового устройства. Затем, реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 43 (1,32 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 362/0,74

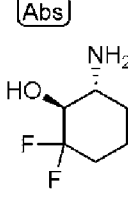
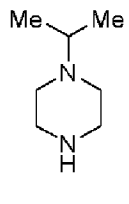
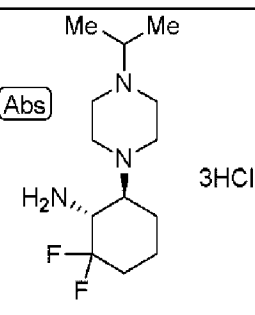
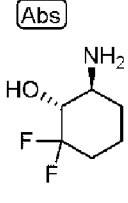
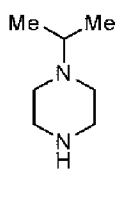
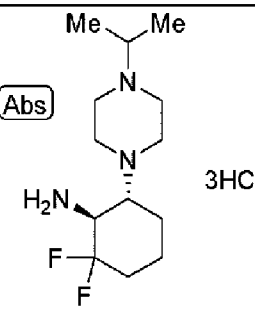
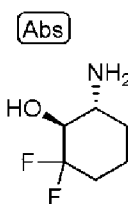
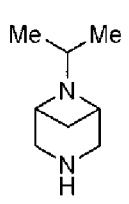
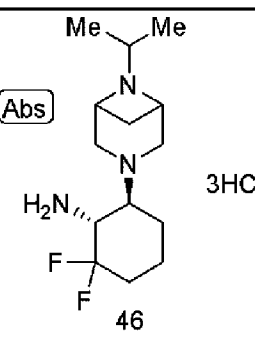
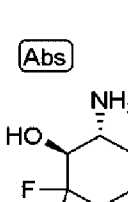
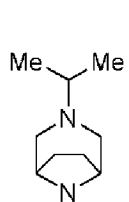
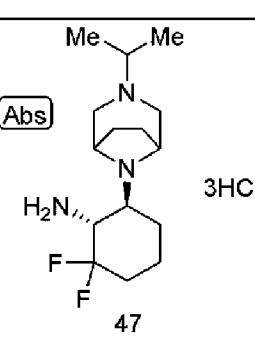
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 44 (1,40 г) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 43 (1,31 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 262/0,19

Эталонные примеры 15-17

Соединения эталонных примеров 15-17, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 14, с применением оптически активного изомера соединения 40 (в качестве Материала А) вместо Соединения 40 на стадии (i) в эталонном примере 14, и каждое подходящее исходное соединение (в качестве Материала В) вместо 1-изопропилпиперазина на стадии (iii) в эталонном примере 14.

Эталонный пример	Материал А	Материал В	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
15				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 262/0,19
15'				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 262/0,19 (Способ С)
16				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 274/0,242
17				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 288/0,239

Эталонный пример 15: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин тригидрохлорид

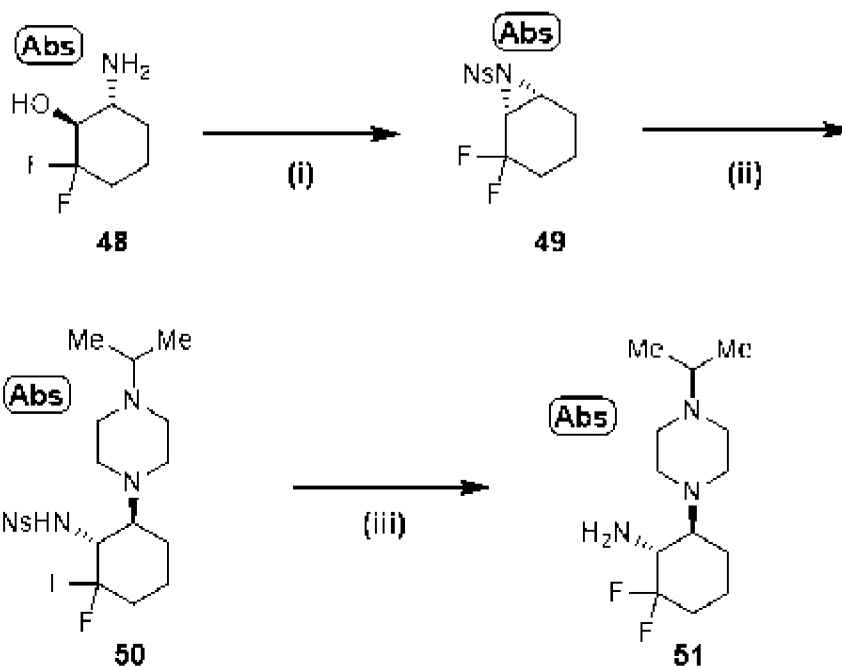
Эталонный пример 15': (1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 16: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[6-(пропан-2-ил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 17: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 18:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К смеси соединения 48 (5,94 г), бикарбоната натрия (13,2 г) и ТГФ (131 мл) добавляют 2-нитробензолсульфонил хлорид (10,5 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляют водный бикарбонат натрия и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток растворяют в ТГФ (131 мл), и триэтиламин (11 мл) и метансульфонилхлорид (3,67 мл) добавляют к раствору при температуре льда. Смесь перемешивают. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток растворяют в ацетонитриле (393 мл), и карбонат калия (16,3 мг) добавляют к раствору. Смесь перемешивают в течение одного часа нагревая при 80°C. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 49 (9,25 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 319/0,94

Стадия (ii):

Смесь соединения 49 (7,1 г), 1-изопропилпиперазина (3,56 мл) и толуола (22,3 мл) перемешивают в течение одного часа нагревая при 110°C. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 50 (9,79 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 447/0,68

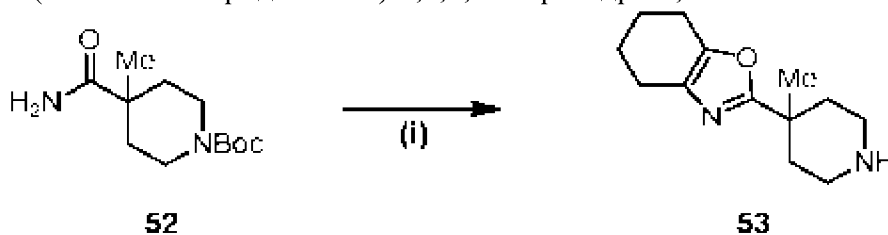
Стадия (iii):

К смеси бензолтиола (0,530 мл) и толуола (11,2 мл) добавляют гидрид натрия (55%, 0,215 г) при температуре льда, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 10 минут. Затем, к реакционной смеси добавляют раствор соединения 50 (1 г) в толуоле (9 мл), и смесь перемешивают нагревая при 60°C. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор охлаждают до 0°C и 40% водный гидроксид натрия добавляют к реакционной смеси. Смесь экстрагируют толуолом. К органическому слою добавляют 5 М хлористоводородную кислоту при температуре льда, и водный слой экстрагируют из смеси. К полученному водному слою добавляют 40% водный гидроксид натрия, и полученную смесь снова экстрагируют толуолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*, и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 51 (0,47 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 262/0,17

Эталонный пример 19:

2-(4-Метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол



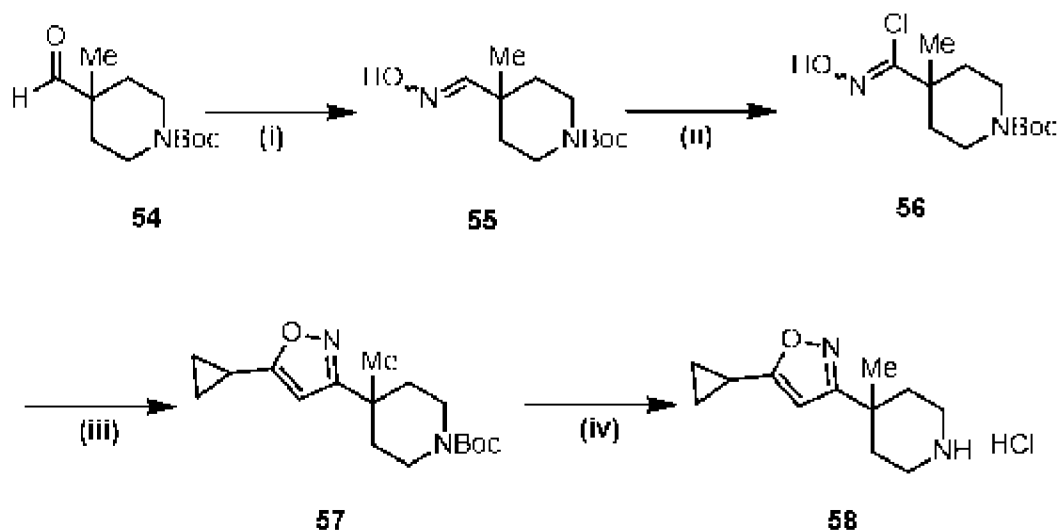
Стадия (i):

Смесь соединения 52 (120 мг), 2-хлорциклогексанона (68,9 мг) и ДМФ (1,5 мл) перемешивают в течение 11 часов, нагревая при 130°C с помощью микроволнового устройства. Затем, к реакционному раствору добавляют раствор хлороводорода/1,4-диоксана (0,25 мл), и смесь перемешивают в течение 6 часов, нагревая при 130°C с помощью микроволнового устройства. Реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, и полученный остаток растворяют в этаноле. 15% Водный гидроксид натрия (2 мл) добавляют к раствору, и смесь перемешивают в течение 3 часов, нагревая при 150°C с помощью микроволнового устройства. К реакционной смеси добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 53 (14 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 221/0,57

Эталонный пример 20:

4-(5-Циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

К смеси соединения 54 (900 мг), ацетата натрия (650 мг) и метанола (5 мл) добавляют гидроксилламин гидрохлорид (550 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор охлаждают до 0°C и туда добавляют воду. Смесь экстрагируют хлороформом, и органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 55 (1,23 г).

Стадия (ii):

К смеси соединения 55 (416 мг) и ДМФ (4 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (252 мг), и смесь перемешивают в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждают до 0°C и туда добавляют воду (6 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирают на фильтр и сушат с получением указанного в заголовке соединения 56 (326 мг).

Стадия (iii):

К смеси этинилциклопропана (117 мг) и толуола (5 мл) добавляют Соединение 56 (326 мг) и бикарбонат натрия (198 мг), и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*. Затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 57 (348 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 307/1,13

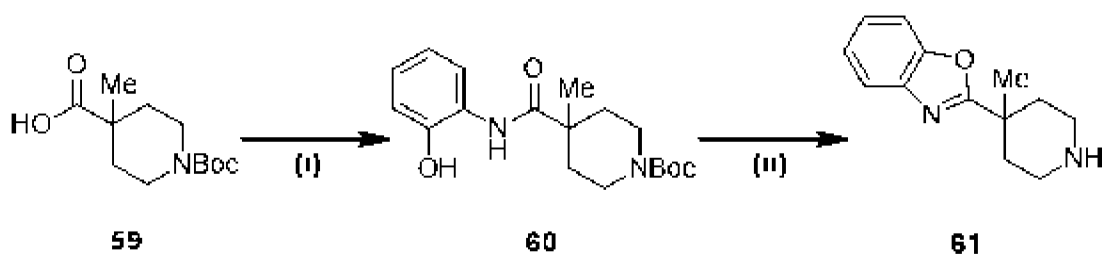
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 58 (307 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 57 (337 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 207/0,49

Эталонный пример 21

2-(4-Метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол



Стадия (i):

К раствору Соединение 59 (1,46 г) в ТГФ (30 мл) добавляют изобутилхлорформиат (819 мг) и диизопропилэтиламин (3,88 г) при температуре льда, и смесь перемешивают в течение одного часа. 2-Аминофенол (655 мг) добавляют к реакционной смеси при температуре льда, и смесь перемешивают в течение 6 часов нагревая при 70°C. Реакционный раствор прямо очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 60 (710 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 335/2,28 (Способ В)

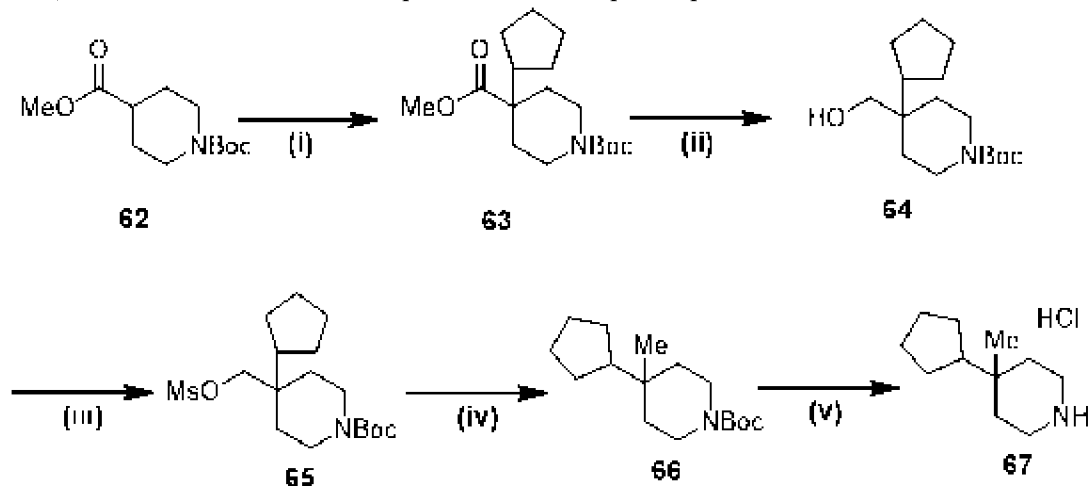
Стадия (ii):

Смесь соединения 60 (204 мг) и уксусной кислоты (1,10 мл) перемешивают в течение 2 часов, нагревая при 90°C, и концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток растворяют в хлороформе (2 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (2,1 мл) добавляют к раствору. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, этилацетат и водный бикарбонат натрия добавляют к остатку. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*, и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 61 (99 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 217/1,36 (Способ В)

Эталонный пример 22

4-Циклопентил-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

К смеси соединения 62 (700 мг) и ТГФ (14 мл) добавляют диизопропиламид лития

(2 М, 5,18 мл) при -78°C , и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют бромциклопентан (1,23 мл) и йодид калия (478 мг), и смесь нагревают до комнатной температуры. Смесь перемешивают в течение ночи и затем воду добавляют к смеси. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 63 (468 мг).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt}$ (мин): 312/1,26

Стадия (ii):

К смеси алюмогидрида лития (104 мг) и ТГФ (3 мл) добавляют соединение 63 (371 мг) и ТГФ (6 мл) при температуре льда, и смесь перемешивают в течение 4 часов. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, воду (0,104 мл), 15% водный гидроксид натрия (0,104 мл) и затем воду (0,312 мл) добавляют к реакционной смеси при 0°C , и смесь перемешивают. Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 64 (320 мг).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt}$ (мин): 284/1,06

Стадия (iii):

К смеси соединения 64 (314 мг), триэтиламина (0,309 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,104 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 65 (290 мг).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt}$ (мин): 362/1,15

Стадия (iv):

К смеси соединения 65 (278 мг) и ТГФ (3 мл) добавляют триэтилборгидрид лития (0,99 М, 1,55 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре. Затем, реакционный раствор нагревают до 70°C . После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор охлаждают до 0°C и водный хлорид аммония добавляют к реакционному раствору. Смесь экстрагируют хлороформом и органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*. Затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 66 (100 мг).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^{+}/\text{Rt}$ (мин): 268/1,42

Стадия (v):

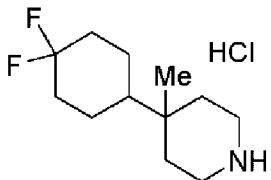
Указанное в заголовке соединение 67 (58,5 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 66 (90 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 168/0,62

Эталонный пример 23:

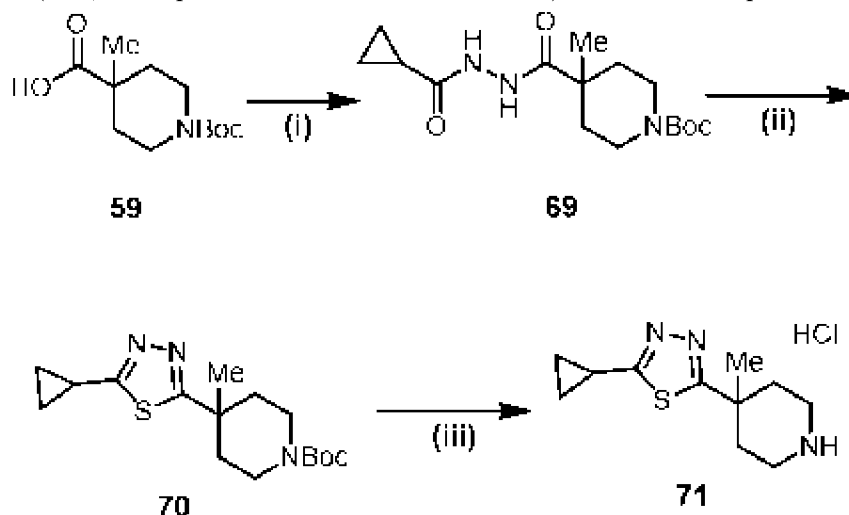
4-(4,4-Дифторциклогексил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид

Соединение из эталонного примера 23, показанное в таблице ниже, получают способом, описанным в вышеуказанном эталонном примере 22, с применением 1,1-дифтор-4-йодциклогексана вместо бромциклопентана на стадии (i) в эталонном примере 22.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
23		ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 218/0,57

Эталонный пример 24:

4-(5-Циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

К смеси соединения 59 (399 мг), циклопропанкарбогидразида гидрохлорида (269 мг) и ДМФ (5 мл) добавляют НАТУ (686 мг) и диизопропилэтиламин (1,15 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 69 (520 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 326/0,74

Стадия (ii):

К смеси соединения 69 (255 мг) и толуола (6 мл) добавляют реагент Ловессона (349 мг), и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционный раствор охлаждают до 0°C и водный бикарбонат натрия добавляют к реакционному раствору. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над

безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) и затем амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 70 (102 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 324/1,08

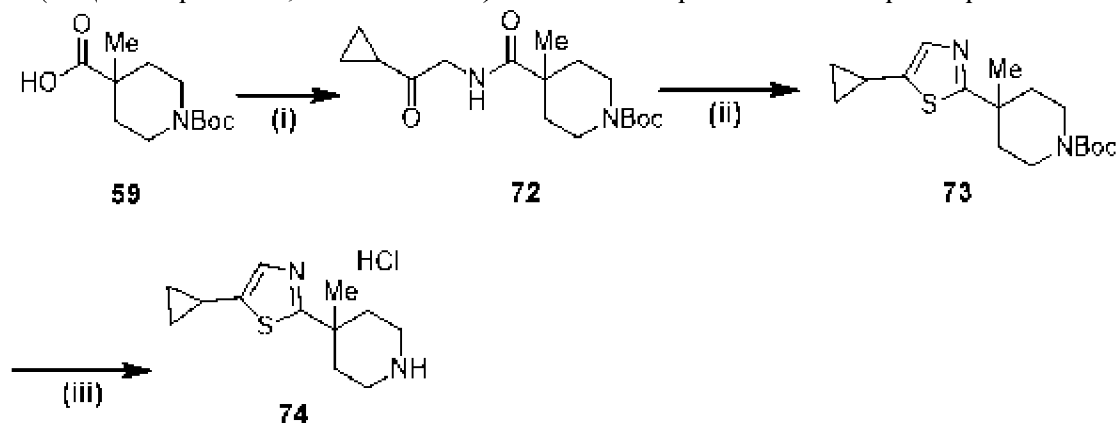
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 71 (78 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 70 (92 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 224/0,45

Эталонный пример 25:

4-(5-Циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 72 (796 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 24 с применением соединения 59 (718 мг) и 2-амино-1-циклопропилэтан-1-она гидрохлорида (400 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 325/0,83

Стадия (ii):

К смеси соединения 72 (127 мг), пиридина (0,063 мл) и толуола (3 мл) добавляют реагент Ловессона (205 мг) и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 14 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры и затем водный бикарбонат натрия добавляют к реакционному раствору. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 73 (76,3 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 323/1,43

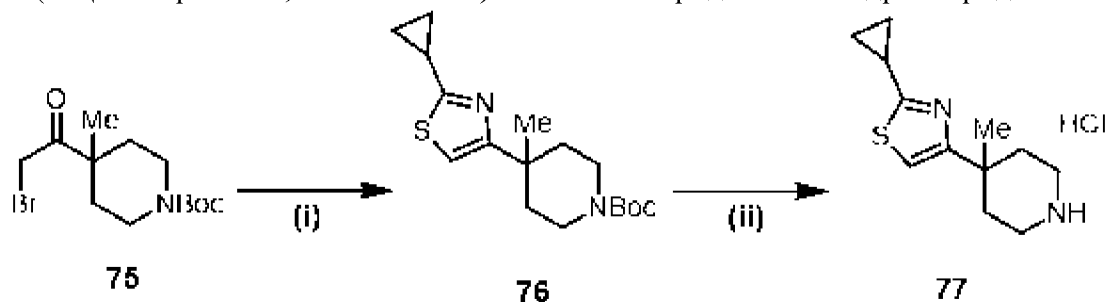
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 74 (66,5 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 73 (77 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 223/0,67

Эталонный пример 26:

4-(2-Циклопропил-1,3-тиазол-4-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

Раствор соединения 75 (532 мг) и циклопропанкарботиоамида (168 мг) в метаноле (6 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем насыщенный водный бикарбонат натрия добавляют к реакционной смеси. Смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 76 (119 мг).

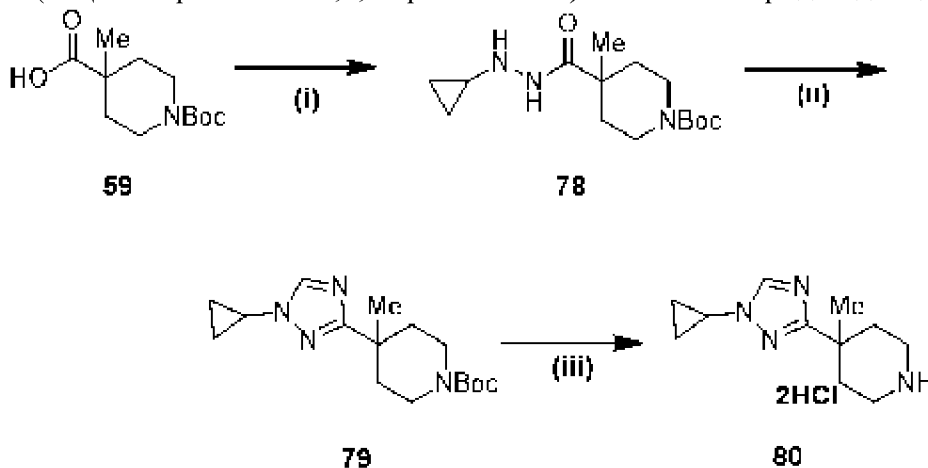
Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 77 (137 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 76 (119 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 223/0,572

Эталонный пример 27:

4-(1-Циклопропил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-метилпиперидин дигидрохлорид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 78 (648 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 24 с применением соединения 59 (611 мг) и циклопропилгидразина гидрохлорида (300 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 298/0,80

Стадия (ii):

Смесь соединения 78 (374 мг), формиат аммония (1,43 г) и триметилортоформиат (2,78 мл) перемешивают нагревая при 100°C. После завершения реакции, реакционный

раствор концентрируют. К полученному остатку добавляют воду, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 79 (163 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 307/0,89

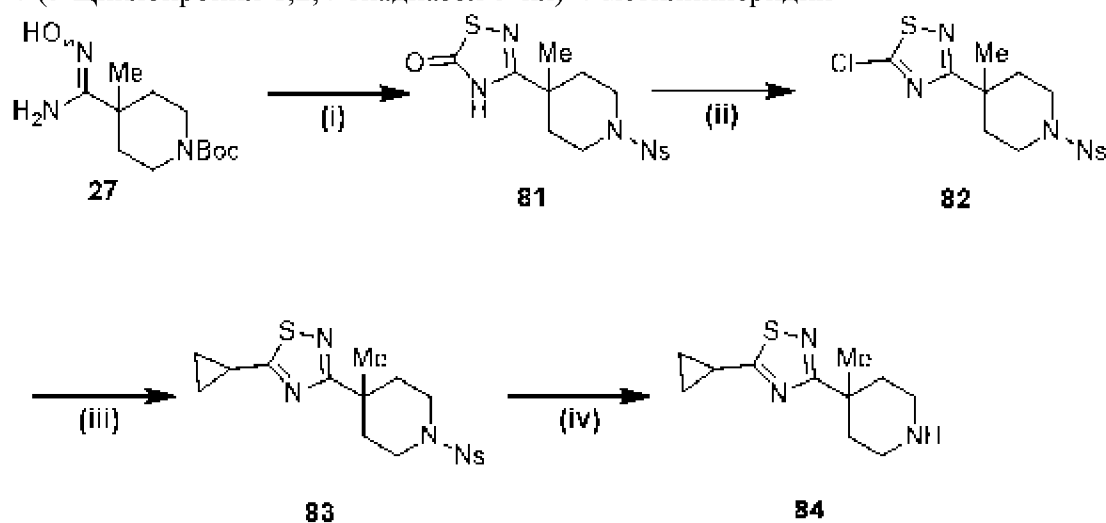
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 80 (142 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 79 (144 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 207/0,39

Эталонный пример 28:

4-(5-Циклопропил-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин



Стадия (i):

К раствору Соединения 27 (1,04 г) в ТГФ (15 мл) добавляют тиокарбонилимидазол (0,864 мг) при температуре льда, и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор охлаждают до 0°C, и к реакционному раствору добавляют воду. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*.

The полученный остаток растворяют в ТГФ (15 мл) и комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир (1,52 мл) добавляют к раствору при 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры при перемешивании. После завершения реакции, водный бикарбонат натрия добавляют к реакционному раствору, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*, и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат).

К раствору очищенного соединения в ТГФ (15 мл) добавляют раствор хлороводорода/диоксана (4 М, 5,05 мл) при 0°C и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, реакционный раствор концентрируют *в вакууме* и полученный остаток растворяют в ТГФ (15 мл). К раствору

добавляют триэтиламин (3,38 мл) и 2-нитробензолсульфонил хлорид (0,985 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 81 (627 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 385/0,93

Стадия (ii):

К смеси соединения 81 (590 мг), пиридина (0,248 мл) и толуола (7 мл) добавляют фосфорилхлорид (0,572 мл), и смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником. После завершения реакции, реакционный раствор добавляют к водному бикарбонату натрия при 0°C и смесь фильтруют. Фильтрат экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 82 (432 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 403/1,21

Стадия (iii):

К смеси соединения 82 (210 мг), бромид циклопропилцинк(II) (0,5 М, 3,13 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (30,1 мг) и смесь перемешивают при 60°C в течение 1,5 часов. После завершения реакции, водный бикарбонат натрия добавляют к реакционному раствору и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 83 (84 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 409/1,24

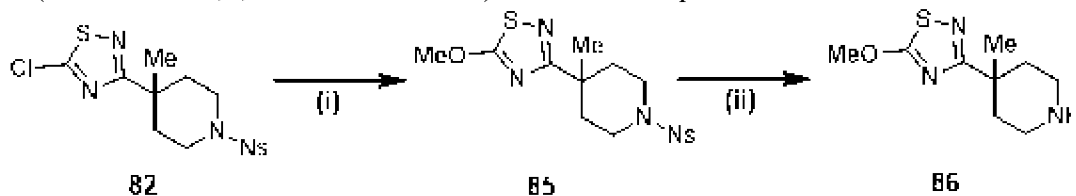
Стадия (iv):

К смеси соединения 83 (71,4 мг), 1-додекантиола (0,251 мл) и ацетонитрила (3 мл) добавляют карбонат калия (145 мг) и смесь перемешивают при 80°C. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом/метанолом (6/1). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат => хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 84 (38 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 224/0,52

Эталонный пример 29:

4-(5-Метокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин



Стадия (i):

К раствору соединения 82 (119 мг) в метаноле (2 мл) добавляют метоксид натрия (28%, 285 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 85 (97,1 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 399/1,18

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 86 (14,9 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 28 с применением соединения 85 (91,6 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 214/0,48

Эталонный пример 30:

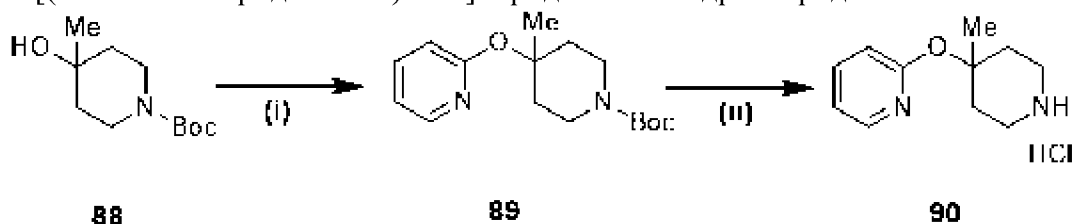
4-[5-(Циклопропилокси)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-4-метилпиперидин

Соединение из эталонного примера 30, показанное в таблице ниже, получают способом, описанным в вышеуказанном эталонном примере 29, с применением циклопропилового спирта и гидрида натрия вместо метоксида натрия на стадии (i) в эталонном примере 29.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
30		ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 240/0,56

Эталонный пример 31:

2-[(4-Метилпиперидин-4-ил)окси]пиридин моногидрохлорид



Стадия (i):

К раствору соединения 88 (183 мг) в ДМФ (2 мл) добавляют гидрид натрия (55%, 48,2 мг) при температуре льда и смесь перемешивают в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляют 2-фторпиридин (0,109 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до 0°C. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 89 (18 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 293/1,29

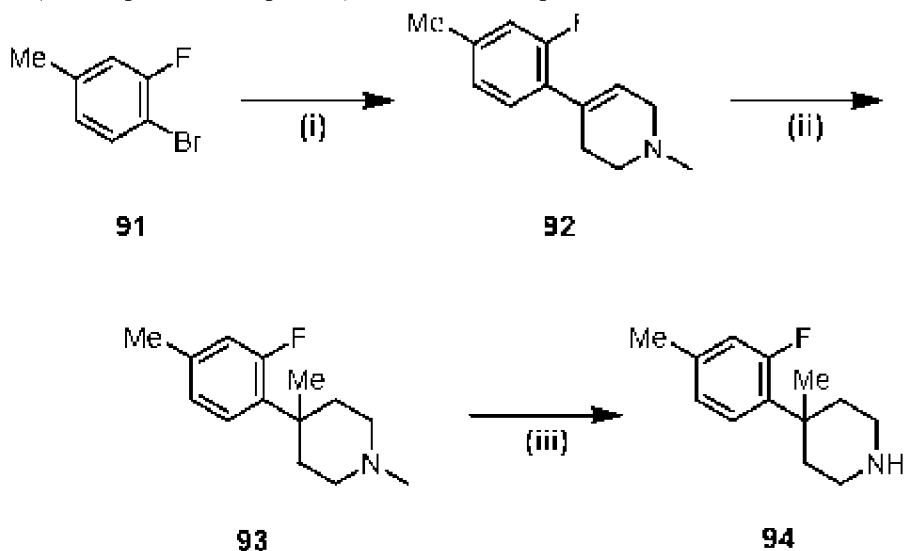
Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 90 (13,2 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 89 (14,7 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 193/0,48

Эталонный пример 32:

4-(2-Фтор-4-метилфенил)-4-метилпиперидин



Стадия (i):

К смеси соединения 91 (211 мг), пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (274 мг), карбоната калия (386 мг), 1,2-диметоксиметана (4 мл) и воды (1 мл) добавляют дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (45,6 мг) при комнатной температуре и затем смесь нагревают при кипении с обратным холодильником. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 92 (32 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 206/0,51

Стадия (ii):

К раствору соединения 92 (137 мг) в ТГФ (3 мл) добавляют раствор н-бутиллития (1,57 М, 0,68 мл) при -18°C и смесь далее охлаждают до -50°C. Диметил сульфат добавляют по каплям к реакционному раствору, и смесь перемешивают при -50°C в течение одного часа. К реакционному раствору добавляют водный аммиак, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением остатка.

Полученный остаток растворяют в метаноле (3 мл), и боргидрид натрия (80 мг) добавляют к раствору при температуре льда. После завершения реакции, водный бикарбонат натрия добавляют к реакционному раствору и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме*

и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 93 (32 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 222/0,63

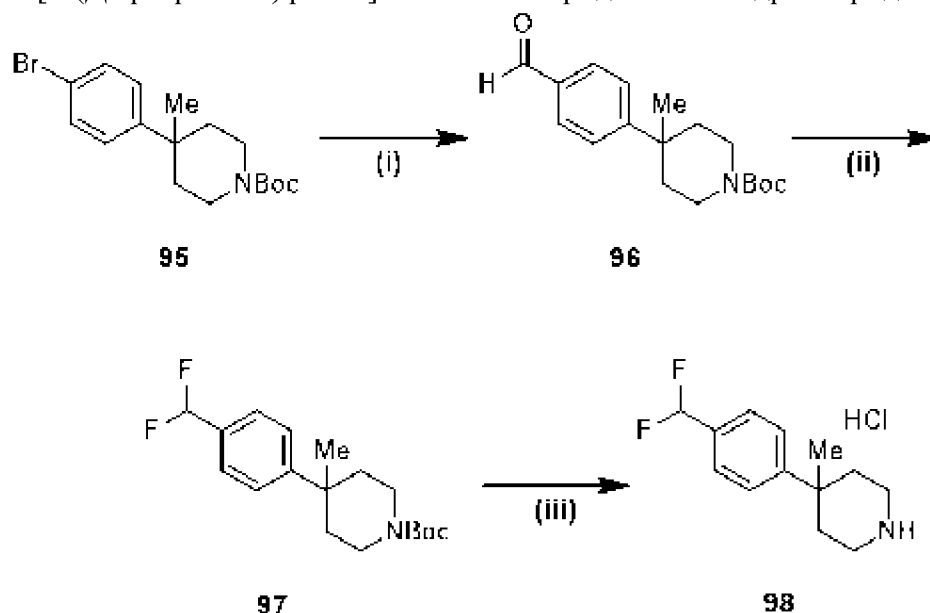
Стадия (iii):

К раствору соединения 93 (30,4 мг) в 1,2-дихлорэтано (3 мл) добавляют 1-хлорэтилхлорформиат (0,045 мл) при комнатной температуре, и смесь нагревают при кипении с обратным холодильником. Реакционный раствор концентрируют *в вакууме* и хлороформ и водный гидроксид натрия добавляют к полученному остатку. Смесь перемешивают при комнатной температуре и затем экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 94 (22 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 208/0,66

Эталонный пример 33:

4-[4-(Диформетил)фенил]-4-метилпиперидин моногидрохлорид



Стадия (i):

К раствору соединения 95 (490 мг) в ТГФ (6 мл) добавляют раствор н-бутиллития (1,57 М, 1,15 мл) при -78°C , и смесь перемешивают в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляют ДМФ (0,535 мл) и смесь нагревают до 0°C . После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 96 (256 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 304/1,10

Стадия (ii):

К раствору соединения 96 (157 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляют Deoxo-Fluor(R) (0,285 мл) при температуре льда, и затем смесь перемешивают при комнатной температуре.

После завершения реакции, реакционный раствор добавляют в водный бикарбонат натрия на ледяной бане и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают аминоклоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 97 (110 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 326/1,20

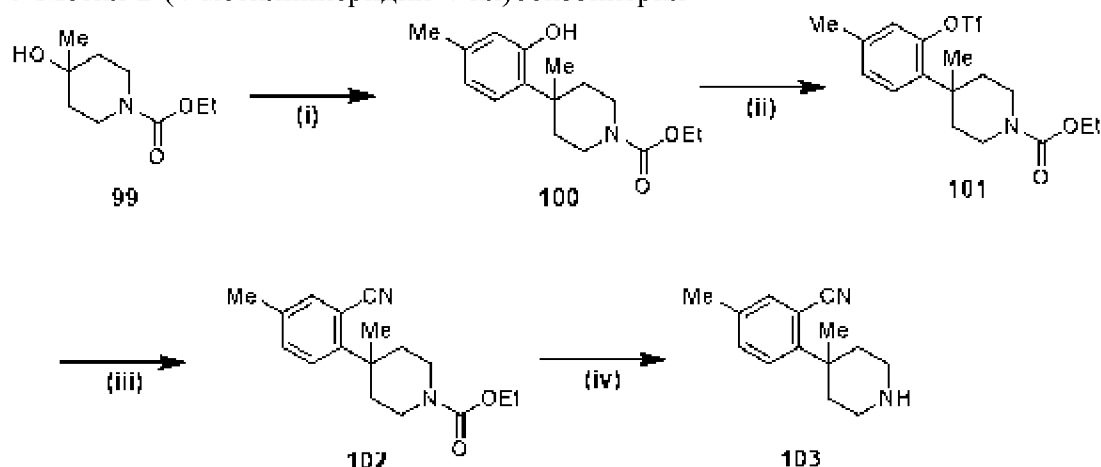
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 98 (84,5 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 97 (104,8 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 226/0,60

Эталонный пример 34:

5-Метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)бензонитрил



Стадия (i):

К смеси соединения 99 (267 мг) и *m*-крезола (1,20 мл) добавляют трифторметансульфоновую кислоту (1,01 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционный раствор добавляют в водный бикарбонат натрия при 0°C и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 100 (388 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 278/1,01

Стадия (ii):

К смеси соединения 100 (113 мг), карбоната калия (169 мг) и ТГФ (4 мл) добавляют *N*-фенилбис(трифторметансульфонимид) (175 мг), и смесь перемешивают нагревая при 120°C с помощью микроволнового устройства. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 101 (138 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 410/1,26

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 102 (40,8 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 28 с применением соединения 101 (130 мг) и цианид цинка (55,8 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 287/1,07

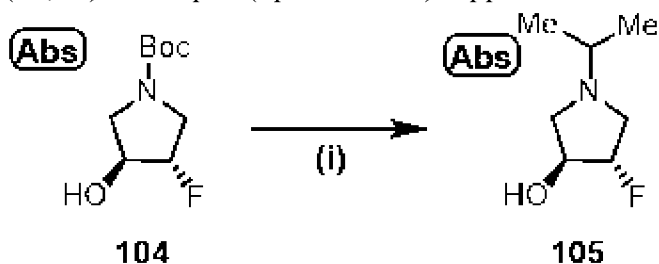
Стадия (iv):

К раствору соединения 102 (40 мг) в 2-пропаноле (3 мл) добавляют гидроксид калия (78 мг) при комнатной температуре и затем смесь перемешивают нагревая при 110°C с помощью микроволнового устройства. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду. Смесь экстрагируют хлороформом/этанолом (4/1). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 103 (20,6 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 215/0,57

Эталонный пример 35:

(3S,4S)-4-Фтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ол



Стадия (i):

К раствору соединения 104 (500 мг) в хлороформе (2 мл) добавляют хлороводород/1,4-диоксан (4 М, 6 мл) при 0°C, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток растворяют в хлороформе (2 мл). К раствору добавляют ацетон (1,79 мл), ацетат натрия (200 мг) и триацетоксиборгидрид натрия (1,03 г) при 0°C и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, водный бикарбонат натрия добавляют к реакционной смеси при 0°C и смесь экстрагируют хлороформом/метанолом (5/1). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 105 (348 мг).

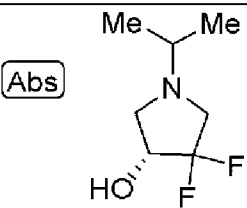
ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 148/0,17

Эталонный пример 36:

(3R)-4,4-Дифтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ол

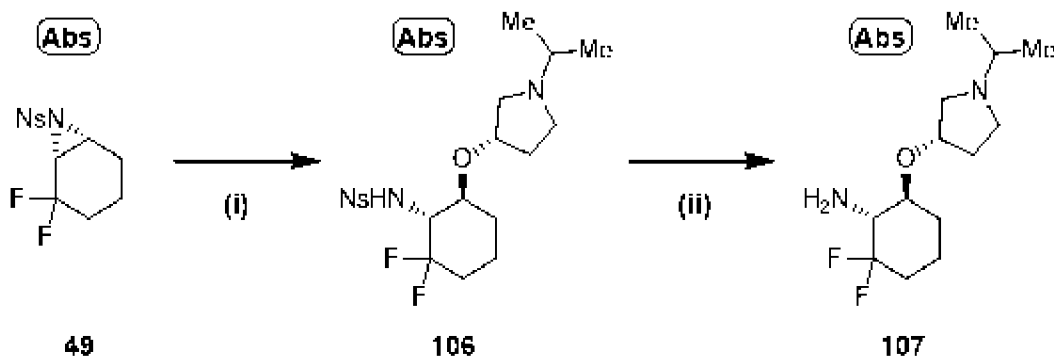
Соединение из эталонного примера 36, показанное в таблице ниже, получают способом, описанным в вышеуказанном эталонном примере 35, с применением подходящего исходного соединения вместо соединения 104 на стадии (i) в эталонном

примере 35.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
36		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 166/0,19

Эталонный пример 37:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин



Стадия (i):

Смесь соединения 49 (1,5 г), (S)-1-изопропилпирролидин-3-ола (0,792 мг) и NMP (1 мл) перемешивают, нагревая при 150°C. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор прямо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол/триэтиламин) и затем амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 106 (1,03 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 448/0,78

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 107 (43 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 106 (100 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 263/0,22

Эталонные примеры 38-40:

Соединения эталонных примеров 38-40 показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 37, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо (S)-1-изопропилпирролидин-3-ола на стадии (i) в эталонном примере 37.

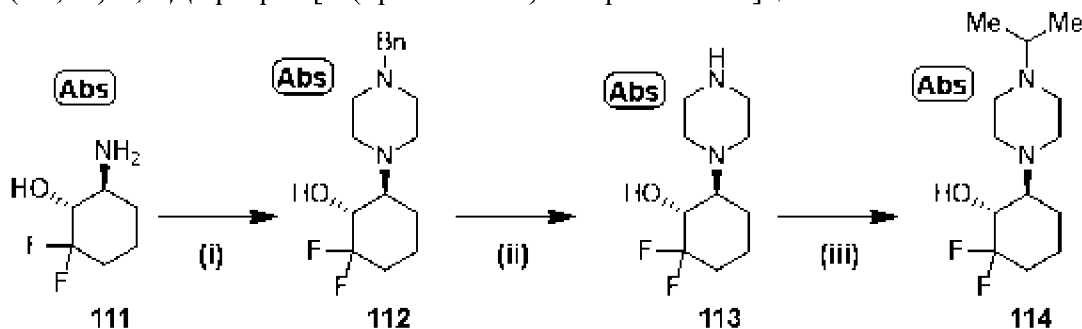
Стадия (ii):

К раствору соединения 109 (88,0 мг) в этилацетате (1,5 мл) добавляют палладий на угле (88,0 мг), и смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 8 часов. Реакционный раствор фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 110 (22,2 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 195/0,35 (Способ С)

Эталонный пример 42:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-ол



Стадия (i):

К раствору соединения 111 (300 мг) и бикарбоната натрия (634 мг) в этаноле (10 мл) добавляют N-бензил-N,N-бис(2-хлорэтил)амин гидрохлорид (586 мг) и смесь перемешивают, нагревая при 120°C с помощью микроволнового устройства. После завершения реакции, к реакционному раствору добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 112 (398 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 311/0,46

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 113 (289 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 2 с применением соединения 112 (389 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 221/0,16

Стадия (iii):

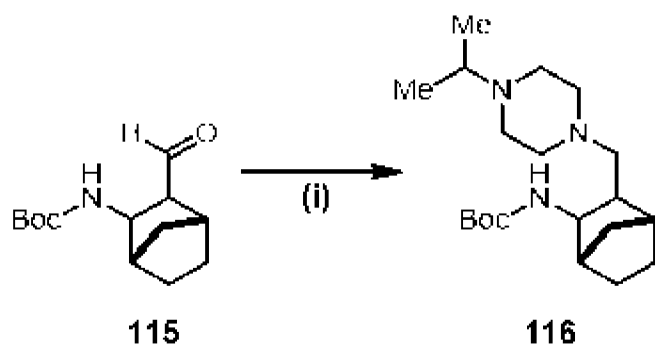
К смеси соединения 113 (389 мг), ацетона (1,73 мл) и дихлорметана (6 мл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (1,5 г) при 0°C, и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивание продолжают в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляют воду при 0°C и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 114 (255 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 263/0,36

Эталонный пример 43:

трет-Бутил

[(1S,4R)-3-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}бицикло[2,2,1]гептан-2-ил]карбамат



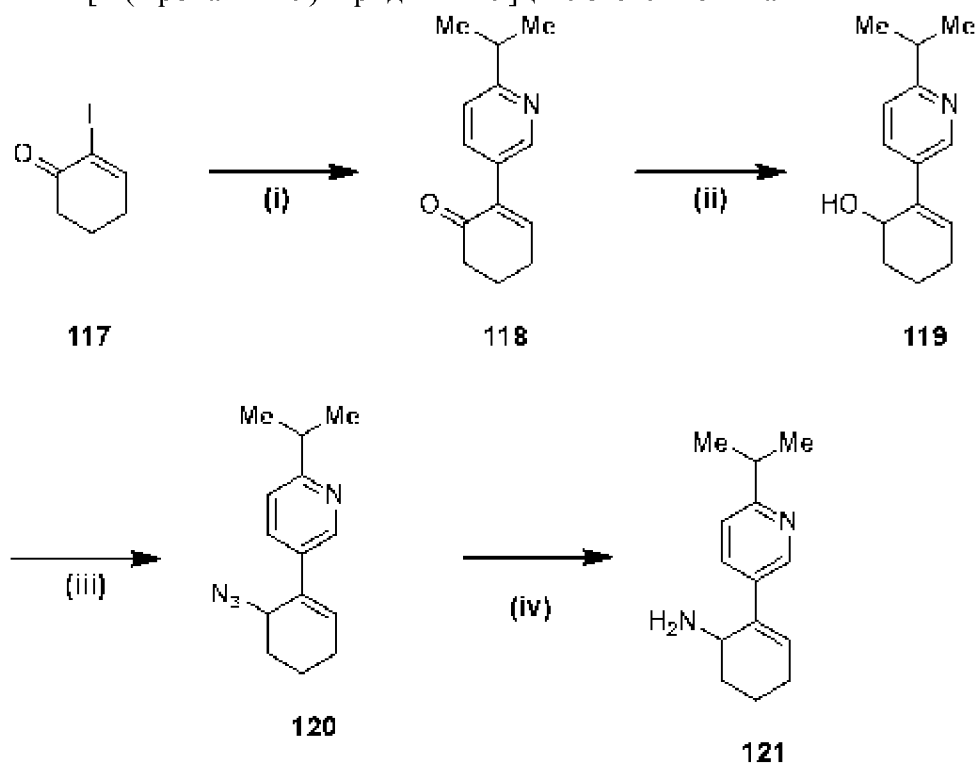
Стадия (i):

К смеси соединения 115 (239 мг), 1-изопропилазиридина (128 мг), уксусной кислоты (0,086 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (635 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют водный бикарбонат натрия при 0°C, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 116 (310 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 352/1,35 (Способ В)

Эталонный пример 44:

rac-2-[6-(Пропан-2-ил)пиридин-3-ил]циклогекс-2-ен-1-амин



Стадия (i):

К смеси соединения 117 (350 мг), борната 6-изопропилпиридин-3-ила (273 мг), карбоната цезия (1,28 г), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) добавляют аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и дихлорметана (129 мг) при комнатной

температуре и смесь перемешивают при 90°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляют воду при 0°C и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 118 (168 мг).

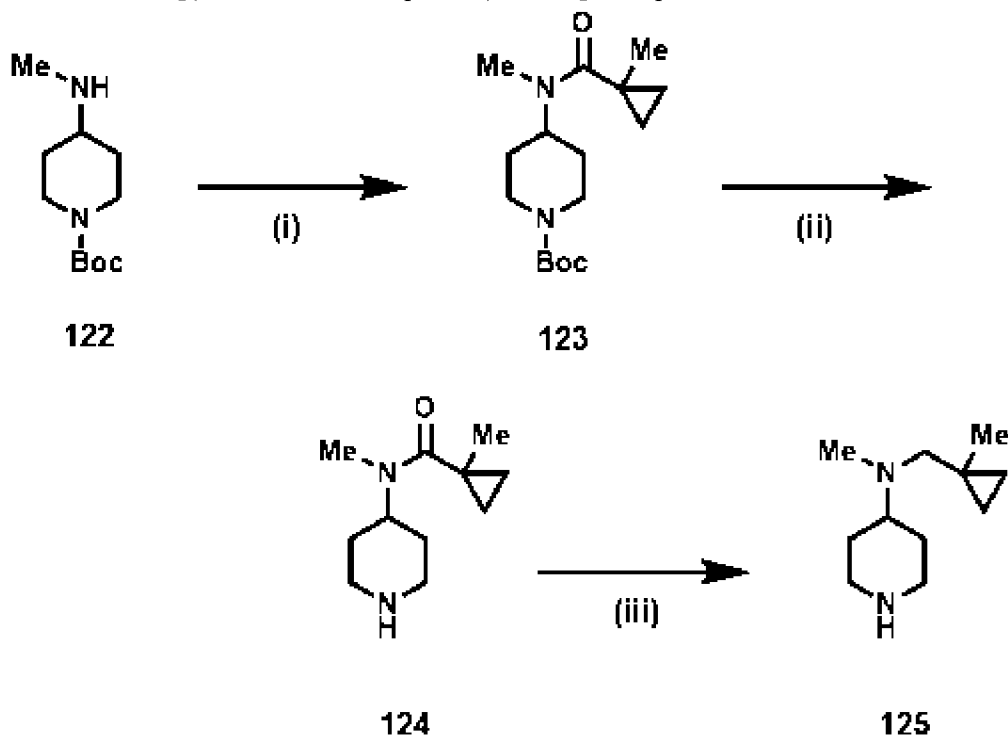
Стадия (ii) - Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 121 (29,7 мг) получают по методике стадий (i) - (iii) в эталонном примере 13 с применением соединения 118 (68,2 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 217/0,39

Эталонный пример 45:

N-Метил-N-[(1-метилциклопропил)метил]пиперидин-4-амин



Стадия (i):

К раствору *трет*-бутил 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (584 мг), 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (300 мг) и триэтиламина (0,76 мл) в ДМФ (4 мл) добавляют НАТУ (1,24 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 123 (926 мг).

Стадия (ii):

К раствору соединения 123 (806 мг) в хлороформе (4,5 мл) добавляют хлористоводородную кислоту (в СРМЕ, 5 М, 2,7 мл) при 0°C и реакционный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амина

колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 124 (477 мг).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 125 (203 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 22 с применением соединения 124 (413 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 183/0,15

Эталонные примеры 46-47

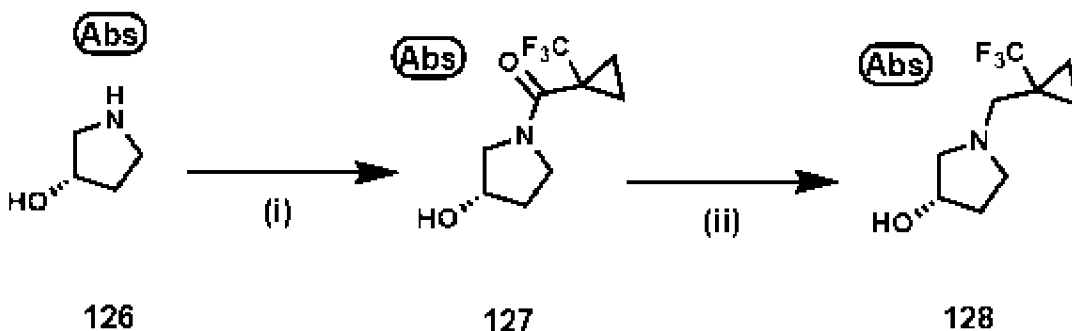
Соединения эталонных примеров 46-47, показанные в таблице ниже, получают способом, описанным в вышеуказанном эталонном примере 45, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты на стадии (i) в эталонном примере 45.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
46		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 187/0,14
47		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 237/0,19

Эталонный пример 46: N-[(1-фторциклопропил)метил]-N-метилпиперидин-4-амин

Эталонный пример 47: N-метил-N-{[1-(трифторметил)циклопропил]метил} пиперидин-4-амин

Эталонный пример 48: (3S)-1-{[1-(трифторметил)циклопропил]метил}пирролидин-3-ол



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 127 (196 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 45 с применением (S)-3-пирролидинола (103 мг) и 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (200 мг).

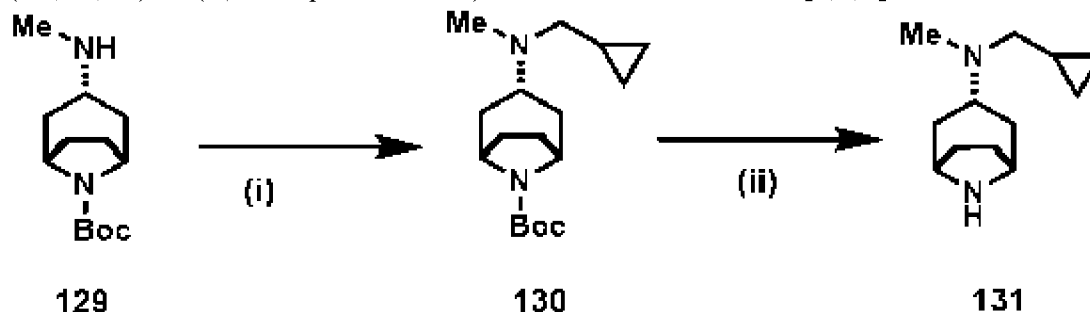
Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 128 (87,2 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 45 с применением соединения 127 (184 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 210/0,30

Эталонный пример 49:

(1R,3S,5S)-N-(Циклопропилметил)-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 130 (178 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 42 с применением соединения 129 (146 мг) и циклопропанкарбальдегид (170 мг).

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 131 (106 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 45 с применением соединения 130 (166 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 195/0,14

Эталонные примеры 50-52

Соединения эталонных примеров 50-52, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 49, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо соединения 129 на стадии (i) в эталонном примере 49.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
50		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 195/0,14
51		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 183/0,14
52		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 183/0,14

Эталонный пример 50: (1R,3R,5S)-N-(циклопропилметил)-N-метил-8-

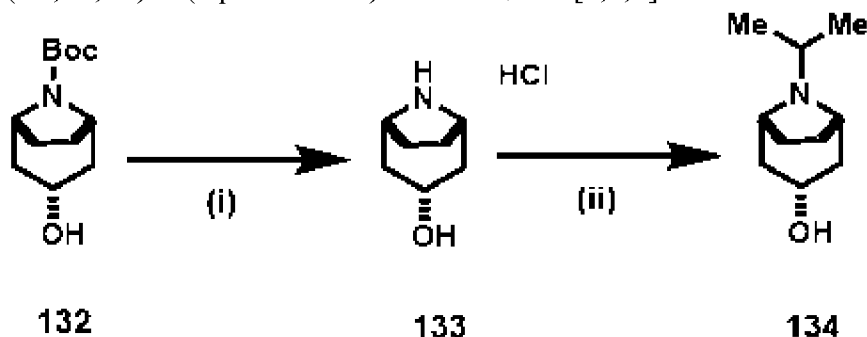
азабицикло[3,2,1]октан-3-амин

Эталонный пример 51: (4S)-N-(циклопропилметил)-N-метилазепан-4-амин

Эталонный пример 52: (4R)-N-(циклопропилметил)-N-метилазепан-4-амин

Эталонный пример 53:

(1R,3S,5S)-8-(Пропан-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ол



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 132 (3 г).

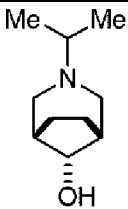
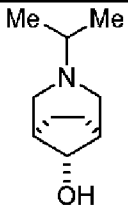
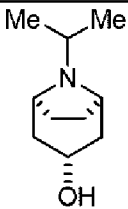
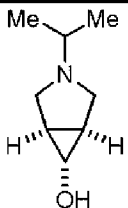
Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 134 (1,98 г) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 42 с применением соединения 133 и ацетон (1,3 г).

ЖХМС: [M+H]⁺/Rt (мин): 170/0,15

Эталонные примеры 54-57

Соединения эталонных примеров 54-57, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 53, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо соединения 132 на стадии (i) в эталонном примере 53.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
54		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 170/0,25
55		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 170/0,15
56		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 170/0,24
57		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 142/0,15

Эталонный пример 54: (1R,5S,8R)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ол

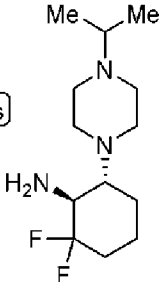
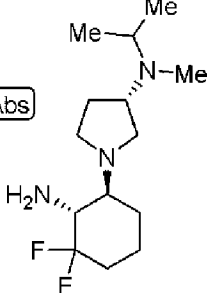
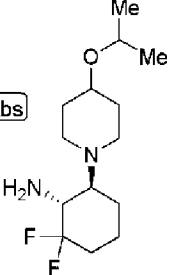
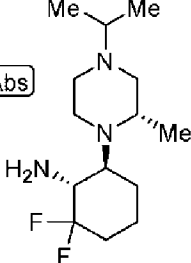
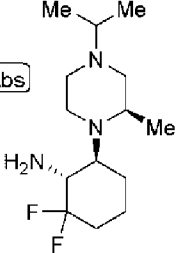
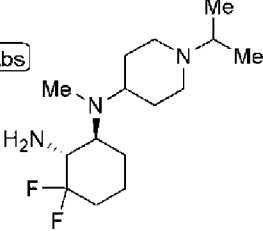
Эталонный пример 55: (1R,5S,8S)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ол

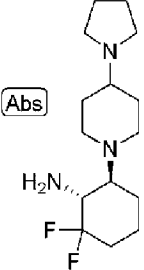
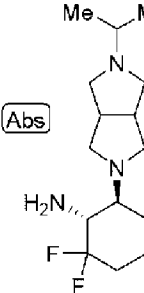
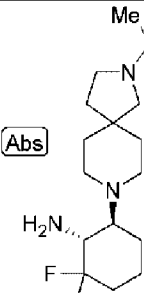
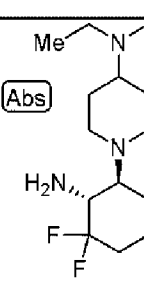
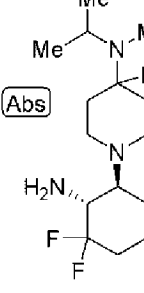
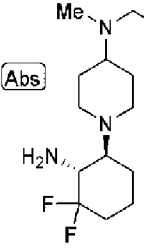
Эталонный пример 56: (1R,3R,5S)-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ол

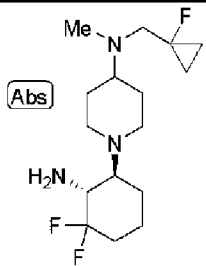
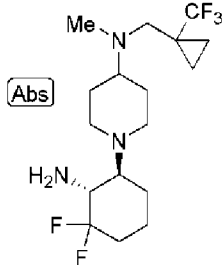
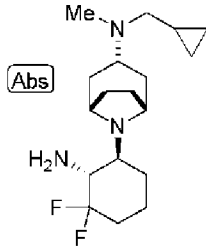
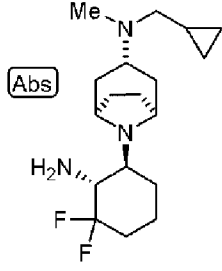
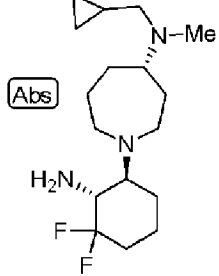
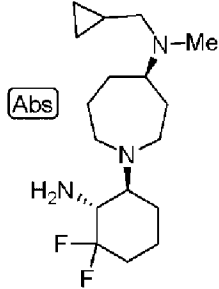
Эталонный пример 57: (1R,5S,6S)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ол

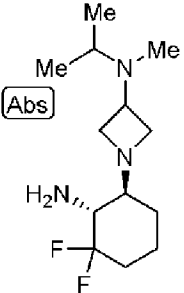
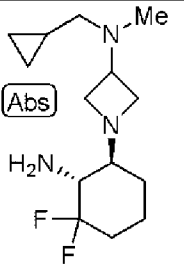
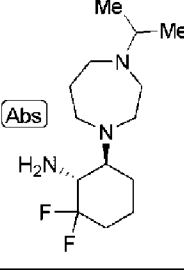
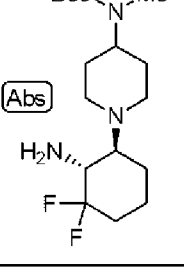
Эталонные примеры 58-79

Соединения эталонных примеров 58-79, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 18, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо 1-изопропилпиперазина на стадии (ii) в эталонном примере 18.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
58	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 262/0,17
59	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 276/0,28
60	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 277/0,55
61	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 276/0,20
62	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 276/0,20
63	Abs 	ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 290/0,24

64		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 288/0,31
65		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 288/0,32
66		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 316/0,35
67		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 290/0,38
68		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 304/0,32
69		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 316/0,36

70		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 320/0,36
71		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 370/0,48
72		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 328/0,51
73		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 328/0,39
74		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 316/0,49
75		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 316/0,46

76		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 262/0,15
77		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 274/0,15
78		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 276/0,24
79		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 348/0,66

Эталонный пример 58: (1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 59: (3S)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-амин

Эталонный пример 60: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[(пропан-2-ил)окси]пиперидин-1-ил}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 61: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2S)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 62: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2R)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 63: (1S,2R)-3,3-дифтор-N¹-метил-N¹-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]циклогексан-1,2-диамин

Эталонный пример 64: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 65: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[5-(пропан-2-

ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 66: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[2-(пропан-2-ил)-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 67: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N,N-diэтилпиперидин-4-амин

Эталонный пример 68: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N,4-диметил-N-(пропан-2-ил)пиперидин-4-амин

Эталонный пример 69: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-[(1-метилциклопропил)метил]пиперидин-4-амин

Эталонный пример 70: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-[(1-фторциклопропил)метил]-N-метилпиперидин-4-амин

Эталонный пример 71: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-{[1-(трифторметил)циклопропил]метил} пиперидин-4-амин

Эталонный пример 72: (1R,3R,5S)-8-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин

Эталонный пример 73: (1R,3S,5S)-8-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин

Эталонный пример 74: (4S)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метилазепан-4-амин

Эталонный пример 75: (4R)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метилазепан-4-амин

Эталонный пример 76: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-(пропан-2-ил)азетидин-3-амин

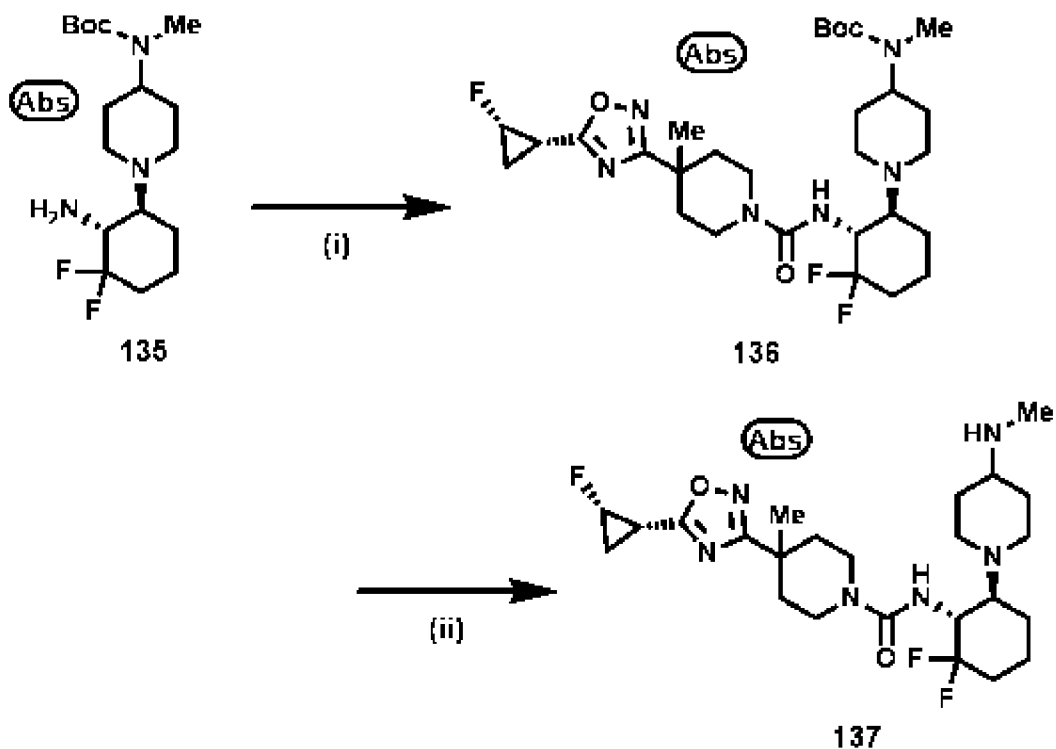
Эталонный пример 77: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метилазетидин-3-амин

Эталонный пример 78: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил]циклогексан-1-амин

Эталонный пример 79: *трет*-бутил {1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]пиперидин-4-ил} метилкарбамат

Эталонный пример 80:

N-{(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(метиламино)пиперидин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 136 (2,92 г) получают по методике примера 19 с применением соединения из эталонного примера 79 (2,61 г).

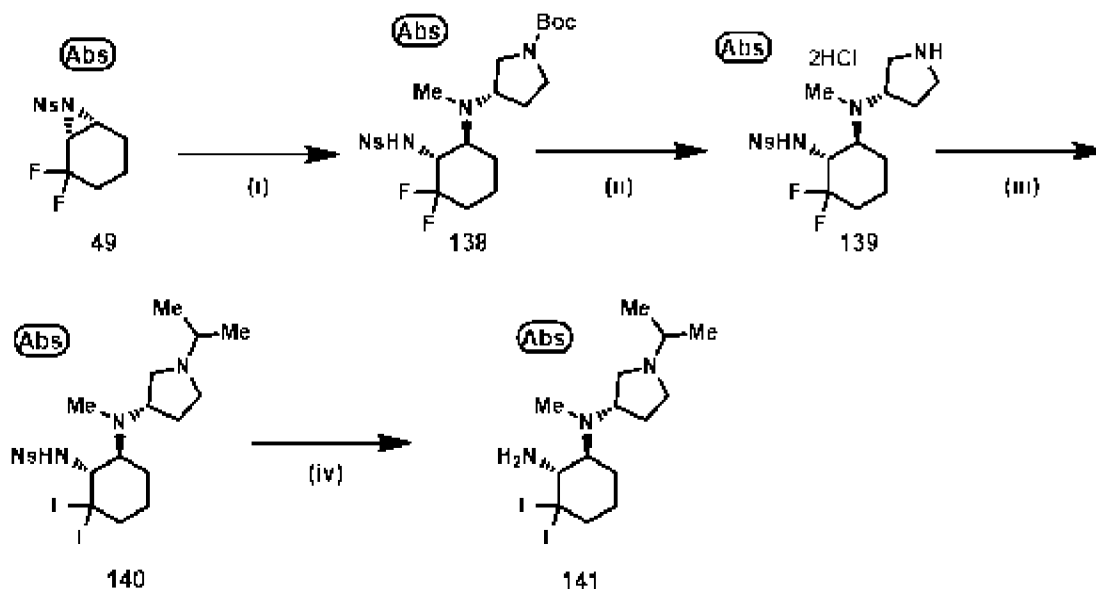
Стадия (ii):

К раствору соединения 136 (2,92 г) в толуоле (24 мл) добавляют ТФК (5,56 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Реакционный раствор концентрируют *в вакууме*, полученный остаток растворяют в воде, и водный бикарбонат натрия добавляют к раствору. Смесь экстрагируют хлороформом и органический слой концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 137 (2,38 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 499/0,49 (Способ С)

Эталонный пример 81:

(1S,2R)-3,3-Дифтор-N¹-метил-N¹-[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]циклогексан-1,2-диамин



Стадия (i):

Соединение 138 (2,61 г) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 18, с применением *трет*-бутил (3*S*)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата вместо 1-изопропилпиперазина на стадии (ii) в эталонном примере 18.

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 139 (2,59 г) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 138 (2,61 г).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 140 (1,97 г) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 42 с применением соединения 139 (2,59 г) и ацетон (3,87 мл).

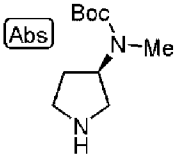
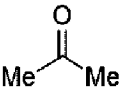
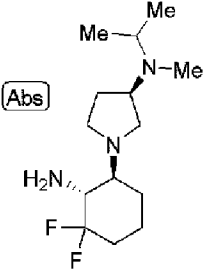
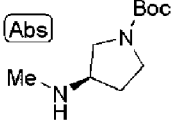
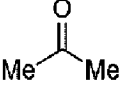
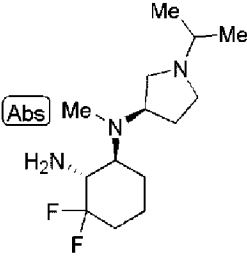
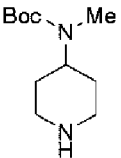
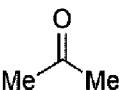
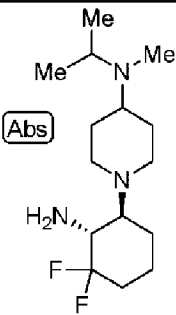
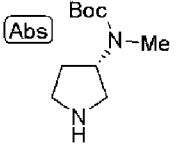
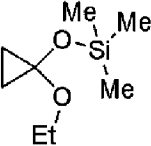
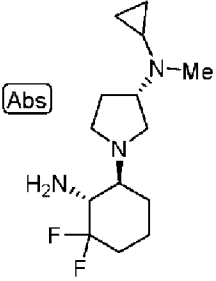
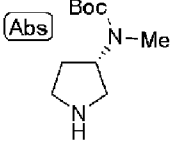
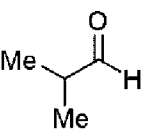
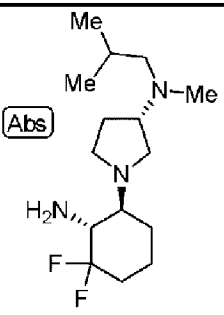
Стадия (iv):

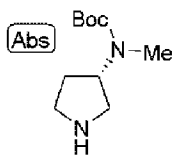
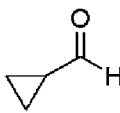
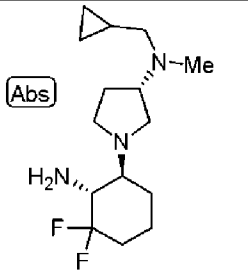
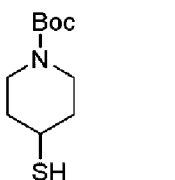
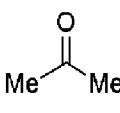
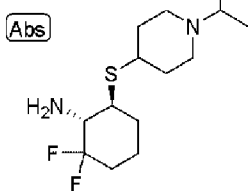
Указанное в заголовке соединение 141 (925 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 140 (1,97 г).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 276/0,15

Эталонные примеры 82-88

Соединения эталонных примеров 82-88, показанных в таблице ниже, получают по методике эталонного примера 81, с применением подходящего исходного соединения (Материал А) вместо *трет*-бутил (3*S*)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата на стадии (i) в эталонном примере 81 и каждого подходящего исходного соединения (Материала В) вместо ацетона на стадии (iii) в эталонном примере 81.

Эталонный пример	Материал А	Материал В	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
82				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 276/0,28
83				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 276/0,16
84				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 290/0,34
85				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 274/0,30
86				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 290/0,37

87				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 288/0,36
88				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 293/0,33

Эталонный пример 82: (3R)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-(пропан-2-ил)пирролидин-1-амин

Эталонный пример 83: (1S,2R)-3,3-дифтор-N¹-метил-N¹-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]циклогексан-1,2-диамин

Эталонный пример 84: 1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-(пропан-2-ил)пиперидин-4-амин

Эталонный пример 85: (3S)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-циклопропил-N-метилпирролидин-1-амин

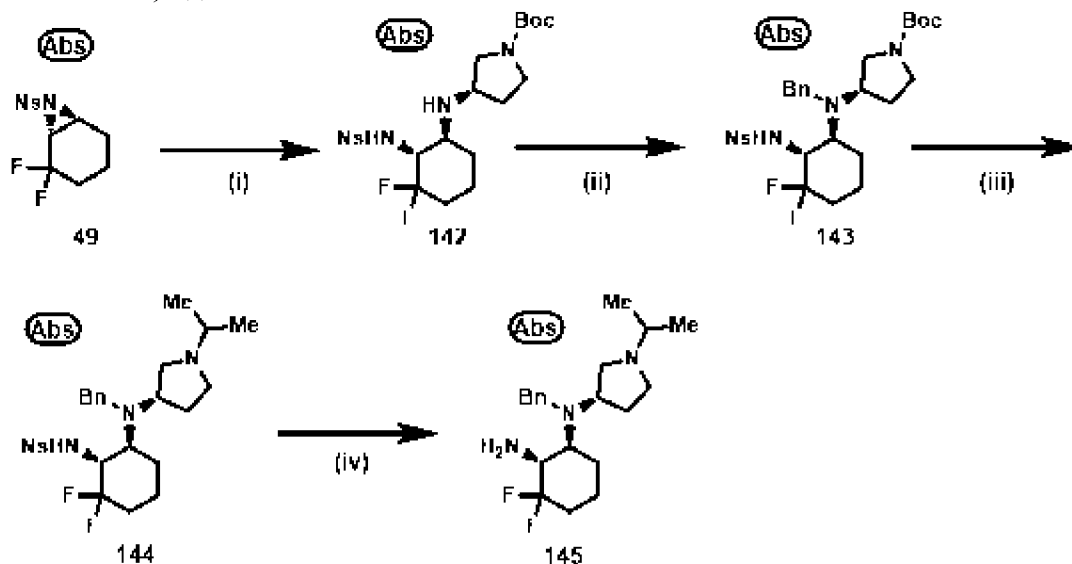
Эталонный пример 86: (3S)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-метил-N-(2-метилпропил)пирролидин-1-амин

Эталонный пример 87: (3S)-1-[(1S,2R)-2-амино-3,3-дифторциклогексил]-N-(циклопропилметил)-N-метилпирролидин-1-амин

Эталонный пример 88: (1S,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]сульфанил}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 89:

(1S,2R)-N¹-Бензил-3,3-дифтор-N¹-[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]циклогексан-1,2-диамин



Стадия (i):

Соединение 142 (2,19 г) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 18, с применением *трет*-бутил (3*S*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо 1-изопропилпиперазина на стадии (ii) в эталонном примере 18.

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 143 (240 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 42 с применением соединения 142 (990 мг) и бензальдегида (312 мг).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 144 (161 мг) получают по методике стадии (ii) и Стадия (iii) в эталонном примере 81 с применением соединения 143 (235 мг).

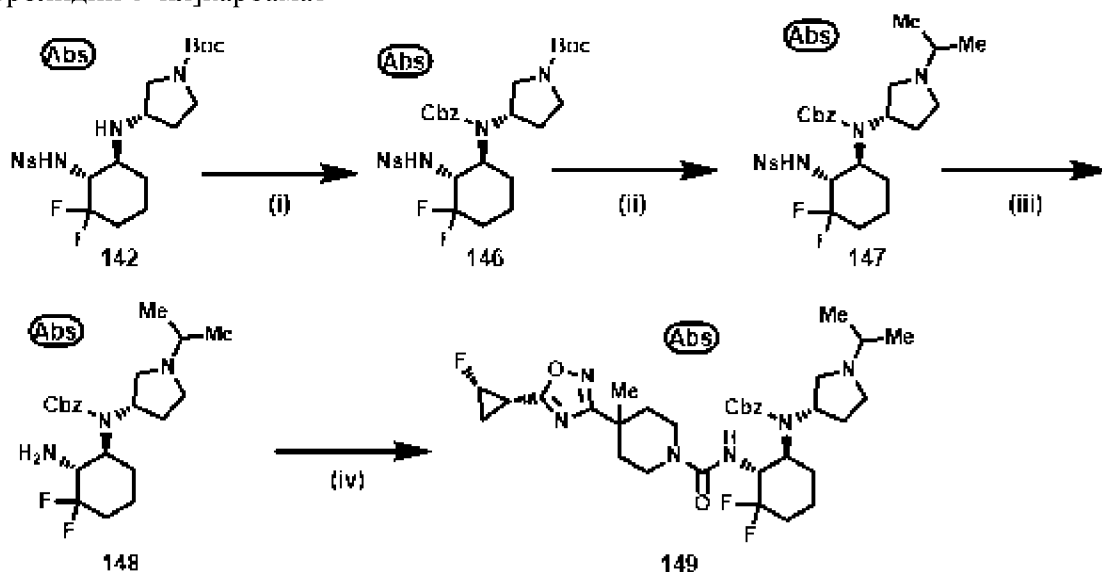
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 145 (87,4 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 144 (158 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 352/0,42 (Способ С)

Эталонный пример 90:

Бензил { (1*S*,2*R*)-3,3-дифтор-2-[(4-{5-[(1*S*,2*S*)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбонил)амино]циклогексил} [(3*S*)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамат



Стадия (i):

К раствору соединения 142 (680 мг) в смеси диоксана и воды (10 мл/3,3 мл) добавляют бензил хлорформат (345 мг) и ацетат натрия (116 мг) при 0°C, и реакционный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционный раствор экстрагируют хлороформом. Органический слой концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 146 (530 мг).

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 147 (256 мг) получают по методике стадии (ii) и Стадия (iii) в эталонном примере 81 с применением соединения 146 (530 мг).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 148 (137 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 147 (254 мг).

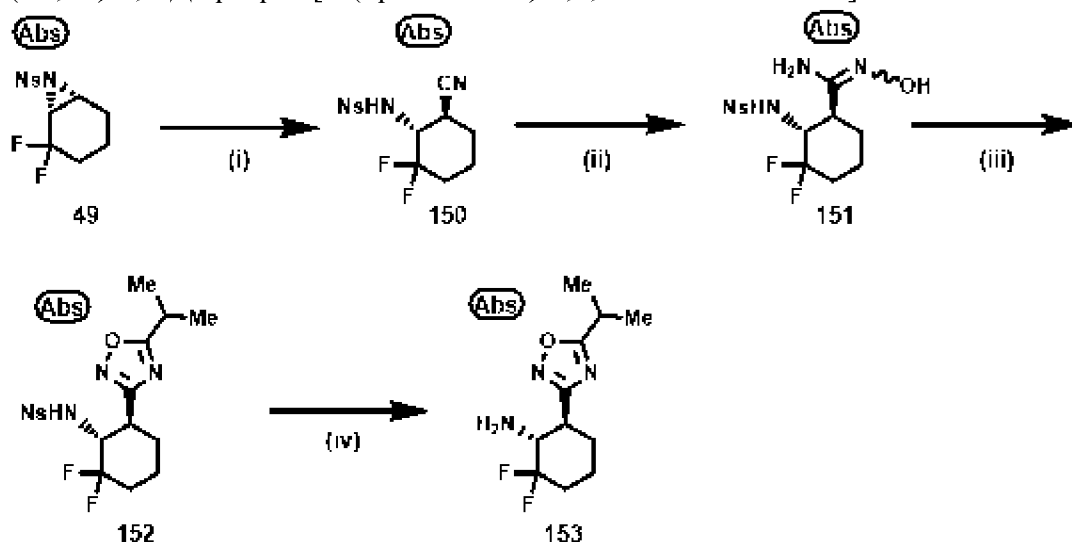
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 149 (175 мг) получают по методике примера 19 с применением соединения 148 (135 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 647/0,79 (Способ С)

Эталонный пример 91:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К раствору соединения 49 (2,01 г) в ацетонитриле (12,6 мл) добавляют цианид натрия (495 мг) и перхлорат лития (67 мг), и реакционный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 150 (2,05 г).

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 151 (1,88 г) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 8 с применением соединения 150 (2,04 г).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 152 (89,7 мг) получают по методике стадии (ii) и Стадия (iii) в эталонном примере 8 с применением соединения 151 (200 мг) и изомасляной кислоты (53,6 мг).

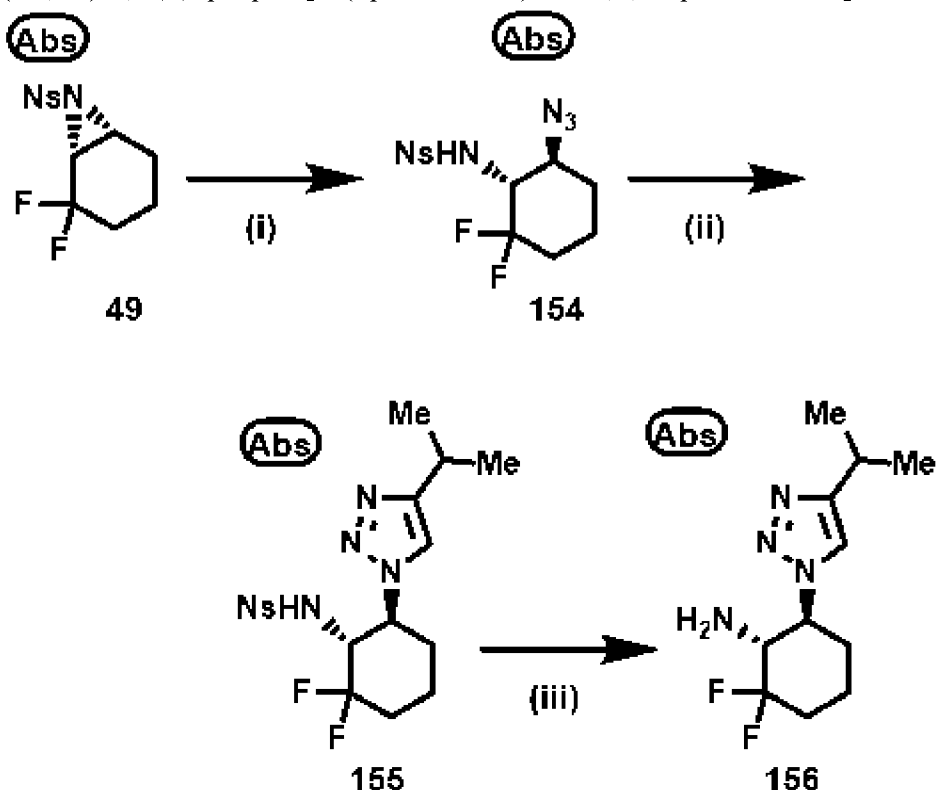
Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 153 (41,5 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 152 (87,7 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 246/0,37 (Способ С)

Эталонный пример 92:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К раствору соединения 49 (1,6 г) в смеси ацетонитрила и воды (23 мл/2,5 мл) добавляют азид натрия (490 мг), и реакционный раствор нагревают при 70°C в течение 1,5 часов. После завершения реакции, насыщенный водный бикарбонат натрия добавляют к реакционной смеси и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 154 (1,78 г).

Стадия (ii):

К раствору соединения 154 (550 мг) в смеси метанола и ТГФ (11,4 мл/2,3 мл/4 мл) добавляют аскорбат натрия (30,2 мг), трис(2-бензимимдазолилметил)амин (46,5 мг) и 3-метилбут-1-ин (156 мг). Раствор сульфата меди (18,2 мг) в воде (3,8 мл) добавляют к реакционному раствору, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют через Целит и концентрируют *в вакууме*. Затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 155 (353 мг).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 156 (168 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 155 (353 мг).

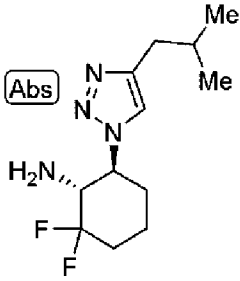
ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 245/0,42

Эталонный пример 93:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-[4-(2-метилпропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]циклогексан-1-

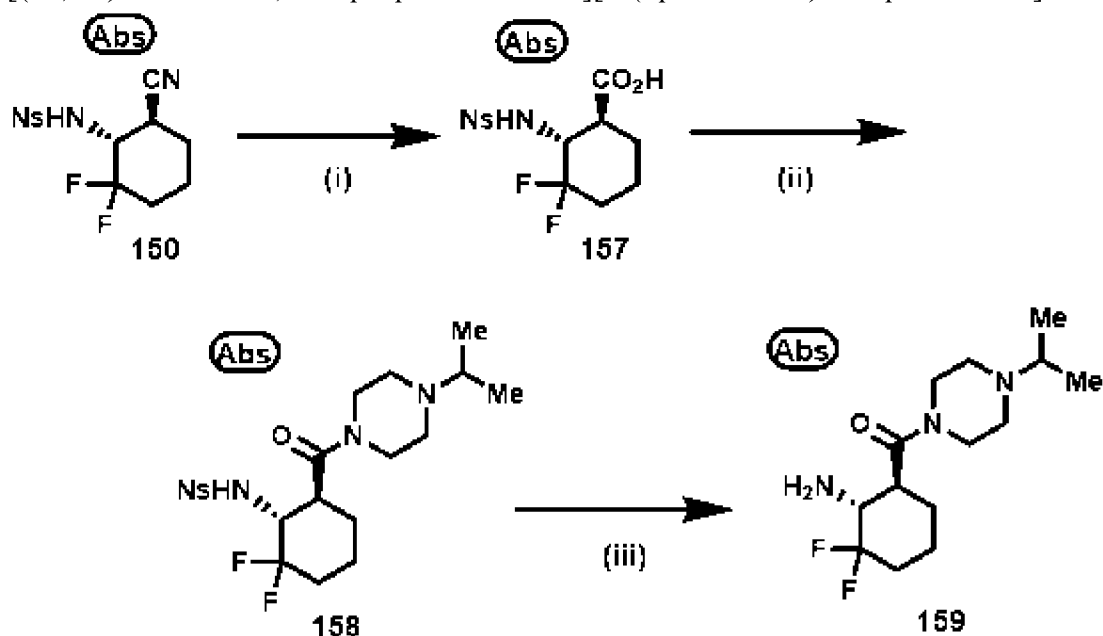
амин

Соединение из эталонного примера 93, показанное в таблице ниже, получают способом, описанным в вышеуказанном эталонном примере 92 с применением 4-метилпент-1-ина вместо 3-метилбут-1-ина на стадии (ii) в эталонном примере 92.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
93		ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин):259/0,51

Эталонный пример 94:

[(1S,2R)-2-Амино-3,3-дифторциклогексил][4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метанон



Стадия (i):

К раствору соединения 150 (555 мг) в ДМСО (6 мл) добавляют водную хлористоводородную кислоту (9 мл), и реакционный раствор нагревают при 120°C. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 157 (600 мг).

Стадия (ii):

К раствору соединения 157 (476 мг) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 1-изопропилпиперазин (234 мг), триэтиламин (308 мг) и НАТУ (753 мг), и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем

полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 158 (610 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 475/0,59

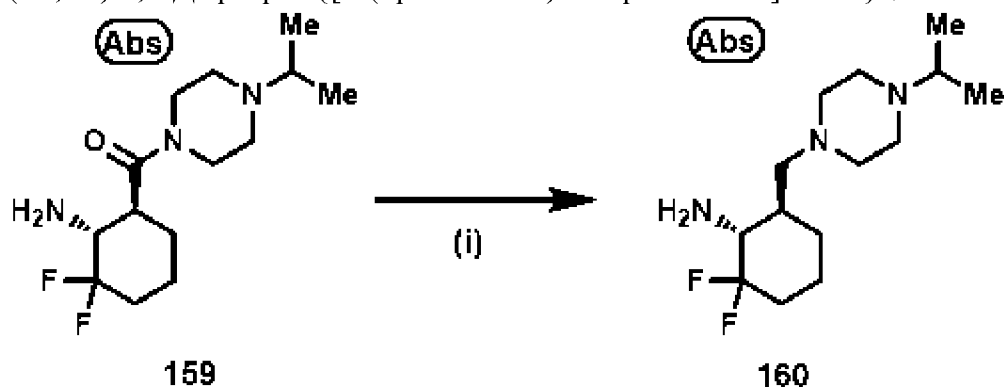
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 159 (180 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 158 (605 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 290/0,16

Эталонный пример 95:

(1R,6R)-2,2-Дифтор-6-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}циклогексан-1-амин



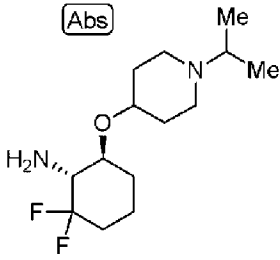
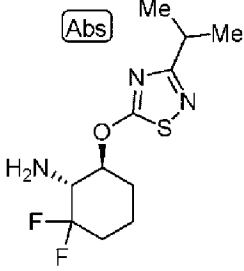
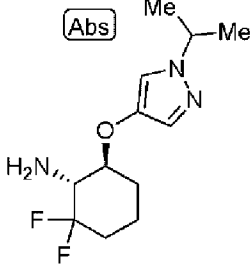
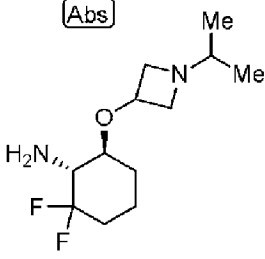
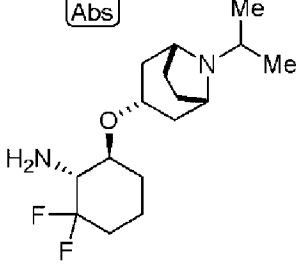
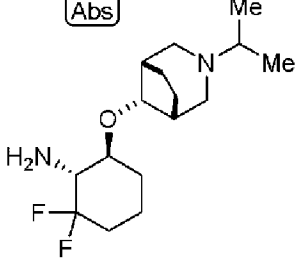
Стадия (i):

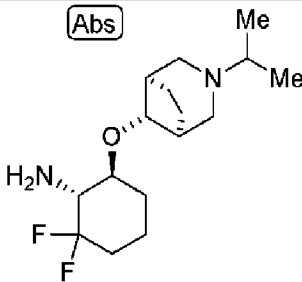
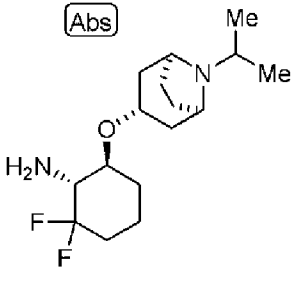
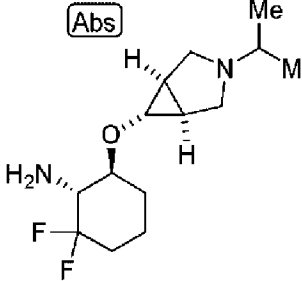
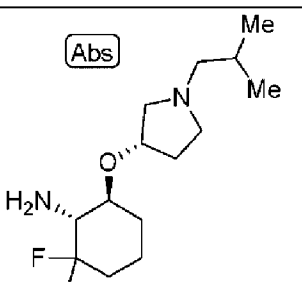
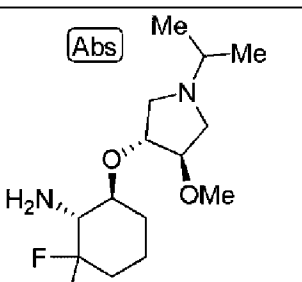
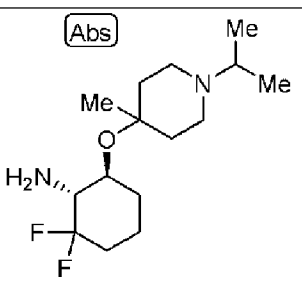
Указанное в заголовке соединение 160 (112 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 22 с применением соединения 159 (171 мг).

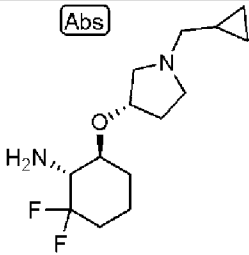
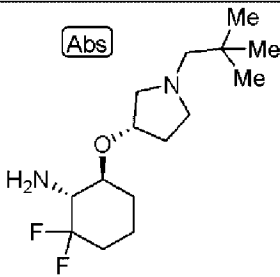
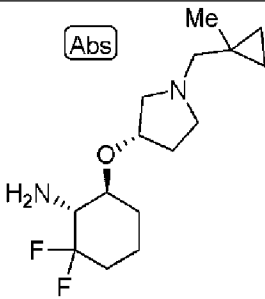
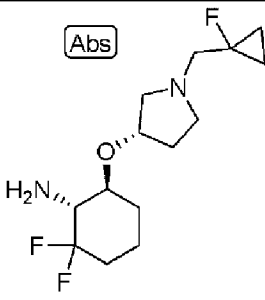
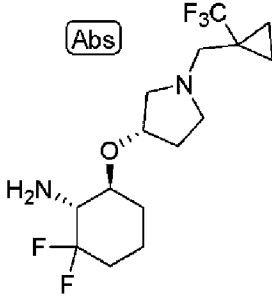
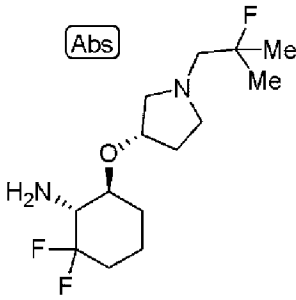
ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 276/0,24

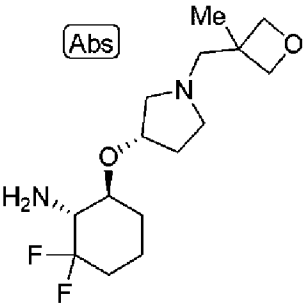
Эталонные примеры 96-114:

Соединения эталонных примеров, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 37, с применением каждого подходящего исходного соединения вместо (S)-1-изопропилпирролидин-3-ола на стадии (i) в эталонном примере 37.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
96	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 277/0,30
97	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 278/0,57
98	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 260/0,45
99	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 249/0,16
100	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 303/0,32
101	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 303/0,33

102	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 303/0,31
103	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 303/0,32
104	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 275/0,43
105	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 277/0,38
106	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 293/0,36
107	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 291/0,16 (Способ С)

108	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 275/0,49
109	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 291/0,20 (Способ С)
110	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 289/0,32
111	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 293/0,26
112	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 343/0,37
113	Abs 	ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 295/0,37

114		ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 305/0,15
-----	---	-------------------------------------

Эталонный пример 96: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 97: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 98: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 99: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)азетидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 100: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,3S,5S)-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 101: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,8R)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 102: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,8S)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 103: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,3R,5S)-8-(пропан-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 104: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(1R,5S,6S)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 105: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 106: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3R,4R)-4-метокси-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 107: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[4-метил-1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 108: (1R,6S)-6-{[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексан-1-амин

Эталонный пример 109: (1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексан-1-амин

Эталонный пример 110: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-({[(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 111: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-({[(3S)-1-[(1-фторциклопропил)метил]пирролидин-3-ил]окси}циклогексан-1-амин

Эталонный пример 112: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-{[1-

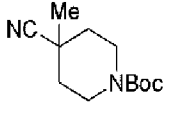
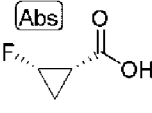
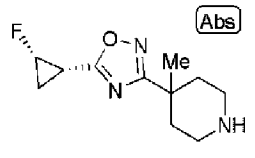
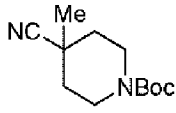
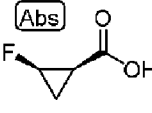
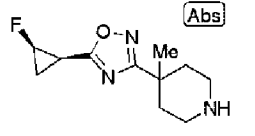
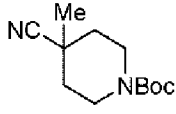
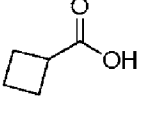
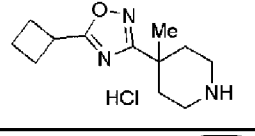
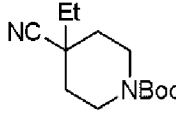
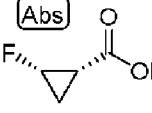
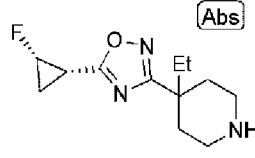
(трифторметил)циклопропил]метил} пирролидин-3-ил]окси} циклогексан-1-амин

Эталонный пример 113: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-фтор-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексан-1-амин

Эталонный пример 114: (1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексан-1-амин

Эталонные примеры 115-118

Соединения эталонных примеров 115-118, показанные в таблице ниже, получают по методике эталонного примера 8, с применением подходящего исходного соединения (Материал А) вместо соединения 26 на стадии (i) в эталонном примере 8 и каждого подходящего исходного соединения (Материал В) вместо циклопропан-карбоновой кислоты на стадии (iii) в эталонном примере 8.

Эталонный пример	Материал А	Материал В	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
115				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 226/0,29 (Способ С)
116				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 226/0,29 (Способ С)
117				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 222/0,43 (Способ С)
118				ЖХМС: [M+H] ⁺ /R _T (мин): 240/0,39 (Способ С)

Эталонный пример 115: 4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин

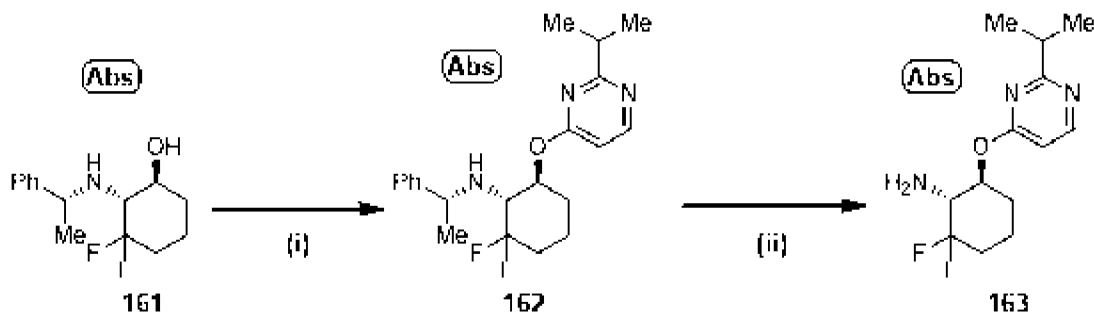
Эталонный пример 116: 4-{5-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин

Эталонный пример 117: 4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин моногидрохлорид

Эталонный пример 118: 4-этил-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин

Эталонный пример 119:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-6-{[2-(пропан-2-ил)пиримидин-4-ил]окси} циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К раствору соединения 161 (148 мг), известного в литературе, в ТГФ (3 мл) добавляют гидрид натрия (55%, 30 мг) при 0°C и затем 4-хлор-2-(пропан-2-ил)пиримидин. Реакционный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 162 (209 мг).

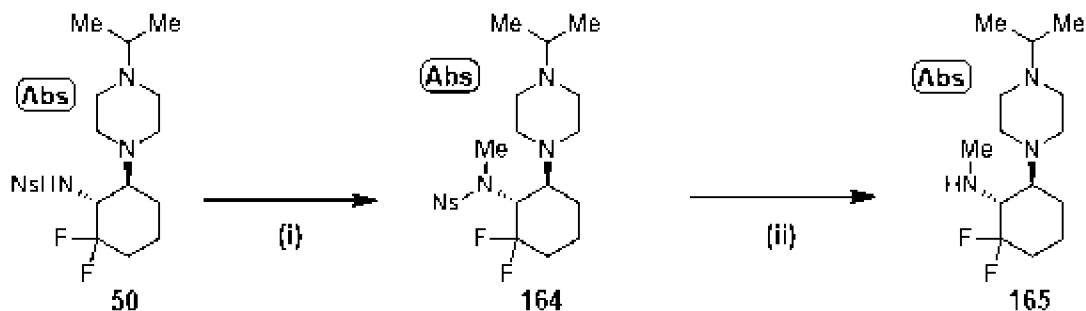
Стадия (ii):

К раствору соединения 162 (113 мг) в этилацетате (2 мл) добавляют гидроксид палладия (17 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в атмосфере водорода. После окончания реакции по данным ЖХ-МС, реакционную смесь фильтруют через Целит, и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 163 (33,5 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/R_t$ (мин): 272/0,47

Эталонный пример 120:

(1R,6S)-2,2-Дифтор-N-метил-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К раствору соединения 50 (173 мг) в ДМФ (3 мл) добавляют карбонат цезия (253 мг) и метилиодид (72 мг) при 0°C, и затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 164 (159 мг).

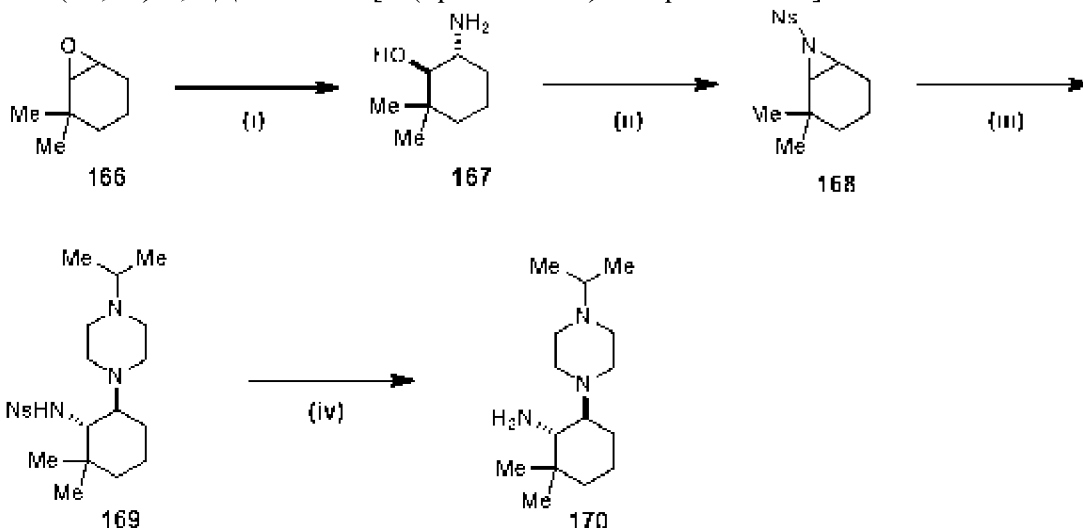
Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 165 (71 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 164 (134 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 276/0,15

Эталонный пример 121:

rac-(1*S*,6*S*)-2,2-Диметил-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

К раствору соединения 166 (283 мг) в 2-пропаноле (8 мл) добавляют водный аммиак (6 г), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционный раствор концентрируют *in vacuo* для применения на следующей стадии.

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 168 (64,3 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 18 с применением соединения 167.

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 169 (102 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 18 с применением соединения 168 (60,8 мг).

Стадия (iv):

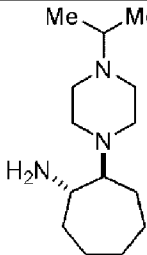
Указанное в заголовке соединение 170 (40,2 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 169 (102 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 254/0,43

Эталонный пример 122:

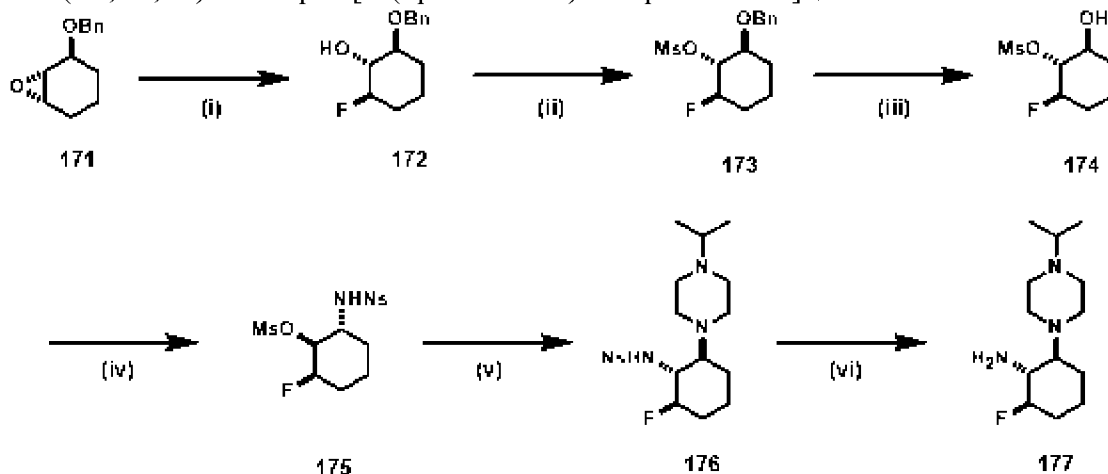
rac-(1*S*,2*S*)-2-[4-(Пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогептан-1-амин

Соединения эталонных примеров, показанных в таблице ниже, получают по методике вышеуказанного эталонного примера 120, с применением 8-охабицикло[5,1,0]октана вместо Соединения 166 на стадии (i) в эталонном примере 120.

Эталонный пример	Химическая структура	Инструментальные аналитические данные
122		ЖХМС: $[M+H]^+/R_T$ (мин): 240/0,24

Эталонный пример 123:

rac-(1R,2R,6S)-2-Фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

Раствор соединения 171 (403 мг) и дигидротрифторид тетрабутиламмония (1,78 г) в толуоле (1 мл) нагревают при 150°C с помощью микроволнового устройства. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 172 (323 мг).

Стадия (ii):

Соединение 172 (457 мг) растворяют в ТГФ (4,1 мл). К раствору добавляют триэтиламин (1,13 мл) и метансульфонилхлорид (0,318 мл) при температуре льда и реакционную смесь перемешивают. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 173 (578 мг).

Стадия (iii):

К раствору соединения 173 (571 мг) в этаноле (3,5 мл) добавляют гидроксид палладия (20%, 133 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в атмосфере

водорода. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют *в вакууме*. The полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 174 (400 мг).

Стадия (iv):

Соединение 174 (176 мг) растворяют в 1,4-диоксане (3,5 мл). К раствору добавляют DBU (0,25 мл) и реакционную смесь перемешивают при 85°C. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, реакционную смесь последовательно подвергают реакции по методике стадии (i) в эталонном примере 121 и метансульфонируют по методике, представленной на стадии (ii). К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 175 (86 мг).

Стадия (v):

Указанное в заголовке соединение 176 (92,8 мг) получают в соответствии с условиями циклизации со стадии (ii) в эталонном примере 121 с применением соединения 175 (86 мг), с последующей обработкой по методике стадии (ii) в эталонном примере 18.

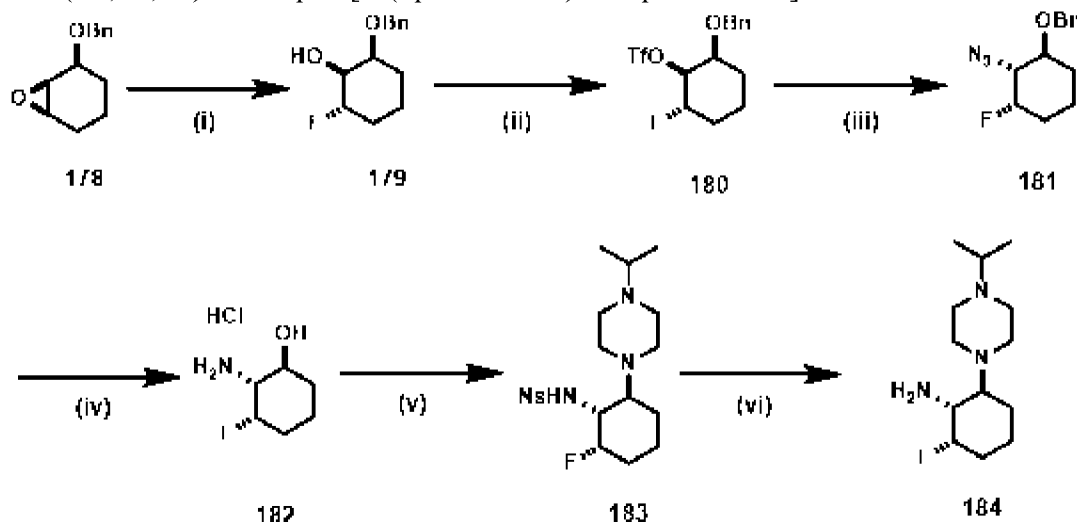
Стадия (vi):

Указанное в заголовке соединение 177 (35,1 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 176 (86,1 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 244/0,19

Эталонный пример 124:

rac-(1R,2S,6S)-2-Фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексан-1-амин



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 179 (953 мг) получают по методике стадии (i) в эталонном примере 123 с применением соединения 178 (929 мг).

Стадия (ii):

Соединение 179 (283 мг) растворяют в хлороформе (6 мл). К раствору добавляют пиридин (0,51 мл) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,256 мл) при температуре льда,

и реакционную смесь перемешивают. После завершения реакции, определенного по потреблению исходного материала, водный бикарбонат натрия добавляют к реакционной смеси и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 180 (424 мг).

Стадия (iii):

К раствору соединения 180 (418 мг) в ДМФ (4 мл) добавляют азид натрия (229 мг), и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 181 (102 мг).

Стадия (iv):

К раствору соединения 181 (102 мг) в этаноле (2 мл) добавляют гидроксид палладия (20%, 58 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток снова растворяют в этаноле (2 мл), и туда добавляют водный хлороводород (раствор в циклопентилметиле, 5 М, 0,327 мл) и палладий на угле (10%, 71 мг). Смесь перемешивают в атмосфере водорода. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют через Целит и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения 182 (76,8 мг).

Стадия (v):

Указанное в заголовке соединение 183 (69 мг) получают по методике стадии (i) и стадии (ii) в эталонном примере 18 с применением соединения 182 (103 мг).

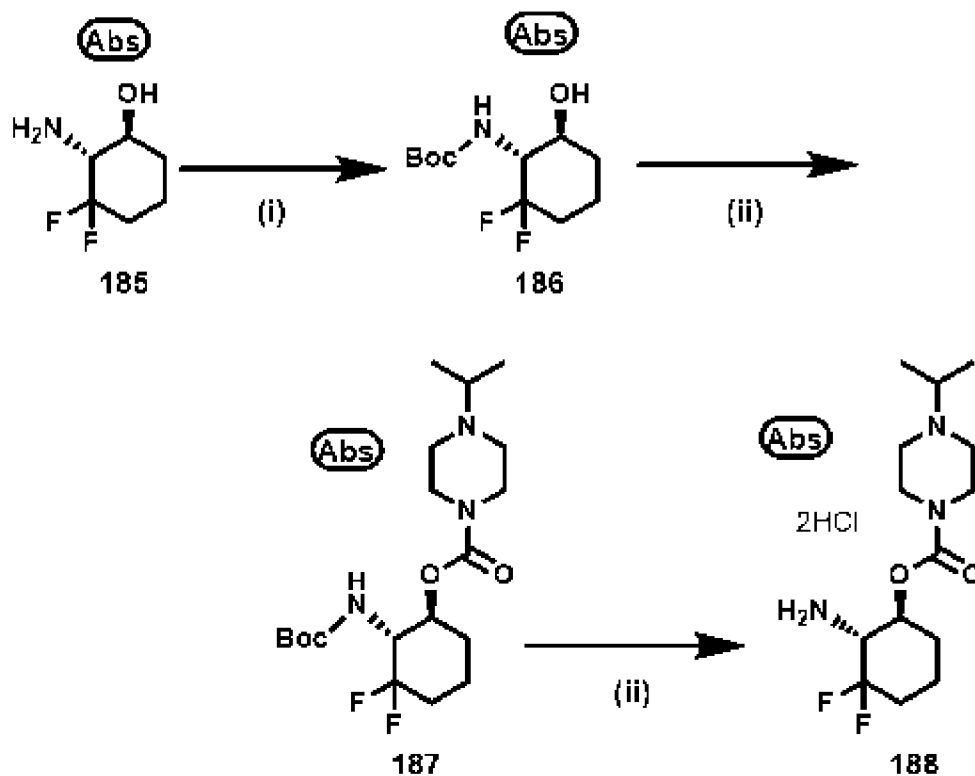
Стадия (vi):

Указанное в заголовке соединение 184 (34,3 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 183 (72 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 244/0,14

Эталонный пример 125:

(1S,2R)-2-Амино-3,3-дифторциклогексил 4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия (i):

К раствору соединения 185, известного в литературе, в ацетонитриле (3 мл) добавляют Woc_2O (238 мг), и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют *в вакууме*, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения 186 (216 мг).

Стадия (ii):

Указанное в заголовке соединение 187 (118 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 2 с применением соединения 186 (95,7 мг).

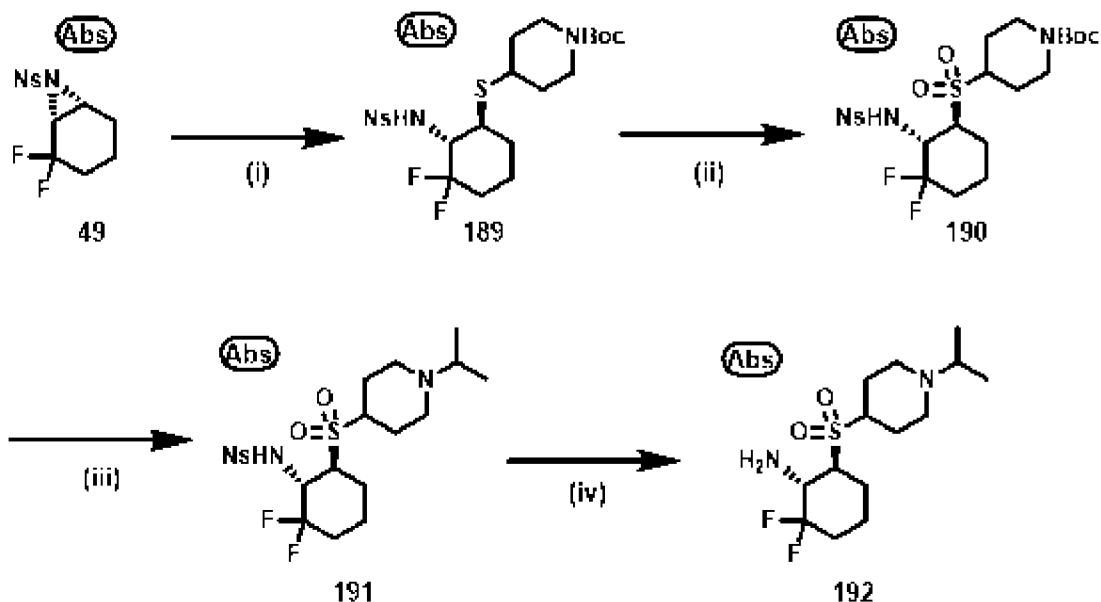
Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 188 (99,7 мг) получают по методике стадии (iv) в эталонном примере 2 с применением соединения 187 (118 мг).

ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 306/0,25

Эталонный пример 126:

N-{(1S,6S)-2,2-Дифтор-6-[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-сульфонил]циклогексил}-4-нитробензол-1-сульфонамид



Стадия (i):

Указанное в заголовке соединение 189 (402 мг) получают по методике стадии (ii) в эталонном примере 18 с применением соединения 49 (399 мг) и *трет*-бутил 4-сульфанилпиперидин-1-карбоксилата (300 мг).

Стадия (ii):

К раствору соединения 189 (210 мг) в хлороформе (2 мл) добавляют *m*-CPBA (242 мг), и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре. После завершения реакции, водный тиосульфат натрия добавляют к реакционной смеси, и смесь экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют *в вакууме* и затем полученный остаток очищают амино колоночной хроматографией на силикагеле (элюат: хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения 190 (250 мг).

Стадия (iii):

Указанное в заголовке соединение 191 (223 мг) получают по методике стадии (i) и Стадия (ii) в эталонном примере 53 с применением соединения 190 (250 мг).

Стадия (iv):

Указанное в заголовке соединение 192 (102 мг) получают по методике стадии (iii) в эталонном примере 18 с применением соединения 191 (223 мг).

ЖХМС: $[M+H]^+/Rt$ (мин): 325/0,21

Тест 1: Оценка агонистического действия на рецептор орексина типа 2

Рецептор орексина человека типа 2 и апоаэқворин временно экспрессируют в клетках СНО, и агонистическую активность оценивают на основе внутриклеточной мобилизации кальция при стимуляции лигандом. Клетки СНО, временно экспрессирующие рецептор орексина человека типа 2 и апоаэқворин, высевают на 384-луночный планшет по 2000 клеток/лунку и затем инкубируют в течение 16-22 часов. После того, как планшет возвращают к комнатной температуре, в планшет добавляют Coelenterazine hcr (конечная концентрация: 1 мкМ) и планшет оставляют при комнатной температуре на 2 часа. Затем в

планшет добавляют орексин А (PEPTIDE INSTITUTE, INC., партия 641114) или каждое тестируемое соединение и измеряют люминесценцию клеток с помощью FDSS7000 (Hamamatsu Photonics К.К.), где орексин А и каждое испытываемое соединение растворено в ДМСО (конечная концентрация: 0,1%), и разводят буфером (Хэнкс, 20 мМ HEPES, 0,1% BSA). Агонистическую активность (E-max) каждого тестируемого соединения в отношении рецептора орексина типа 2 рассчитывают как относительную долю люминесценции от люминесценции (100%) орексина А (100 пМ).

Результат:

Результаты для каждого соединения, полученного в примерах, оценивают на предмет агонистической активности в отношении рецептора орексина типа 2 показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают агонистической активностью в отношении рецептора орексина типа 2. Каждая агонистическая активность (E-max) соединений из примеров показана в таблице ниже как относительная доля люминесценции от люминесценции (100%) орексина А (100 пМ).

Пример	Агонистическая активность (%)	Пример	Агонистическая активность (%)	Пример	Агонистическая активность (%)
1	137	28	190	56	140
2	58	29	109	57	155
3	67	30	128	58	150
4	62	31	168	59	164
5	103	32	176	60	151
6	43	33	123	61	169
7	75	34	183	62	174
8	207	35	165	63	149
9	207	36	114	64	204
10	213	37	45	65	155
11	211	38	142	66	144
12	178	39	157	67	175
13	56	41	23	68	156
14	178	42	141	69	161
15	62	43	146	70	141
16	39	44	148	71	199
17	72	45	150	72	146
18	73	46	136	73	185
19	167	47	163	74	174
20	160	48	156	75	141

21	153	49	151	76	145
22	163	50	154	77	158
23	104	51	149	78	36
24	210	52	113	79	191
25	165	53	143	80	178
26	198	54	146	81	57
27	162	55	95		

Тест 2: Оценка агонистического действия на рецептор орексина типа 2

Рецептор орексина человека типа 2 и апоэкворин временно экспрессируют в клетках CHO, и агонистическую активность оценивают на основе внутриклеточной мобилизации кальция при стимуляции лигандом. Клетки CHO, временно экспрессирующие рецептор орексина человека типа 2 и апоэкворин, высевают на 384-луночный планшет по 2000 клеток/лунку и затем инкубируют в течение 16-22 часов. После того, как планшет возвращают к комнатной температуре, в планшет добавляют Coelenterazine hcp (конечная концентрация: 1 мкМ) и планшет оставляют при комнатной температуре на 2 часа. Затем в планшет добавляют орексин А (PEPTIDE INSTITUTE, INC., партия 671009) или каждое тестируемое соединение и измеряют люминесценцию клеток с помощью FDSS7000 (Hamamatsu Photonics K.K.), где орексин А и каждое испытуемое соединение растворено в ДМСО (конечная концентрация: 0,1%), и разводят буфером (Хэнкс, 20 mM HEPES, 0,1% BSA). Агонистическую активность (E-max) каждого тестируемого соединения в отношении рецептора орексина типа 2 рассчитывают как относительную долю люминесценции от люминесценции (100%) орексина А (100 пМ).

Результат:

Результаты для каждого соединения, полученного в примерах, оценивают на предмет агонистической активности в отношении рецептора орексина типа 2 показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают агонистической активностью в отношении рецептора орексина типа 2. Каждая агонистическая активность (E-max) соединений из примеров показана в таблице ниже как относительная доля люминесценции от люминесценции (100%) орексина А (100 пМ).

Пример	Агонистическая активность (%)	Пример	Агонистическая активность (%)	Пример	Агонистическая активность (%)
82	69	109	359	135	396
83	371	110	380	136	346
84	372	111	382	137	376
85	360	112	376	138	385
86	367	113	374	139	351
87	226	114	438	140	249
88	201	115	403	141	405
89	0	116	488	142	407
90	112	117	465	143	444
91	243	118	524	144	399
92	16	119	378	145	403
93	365	120	387	146	23
94	382	121	379	147	373
95	447	122	369	148	391
96	493	123	366	149	419
97	486	124	391	150	437
98	271	125	402	151	368
99	499	126	394	152	470
100	340	127	367	153	350
101	326	128	402	154	493
102	374	129	435	155	167
103	369	130	450	156	323
104	289	131	461	157	392
105	359	132	166	158	389
106	220	133	506	159	392
107	363	134	456	160	410
108	292			161	374

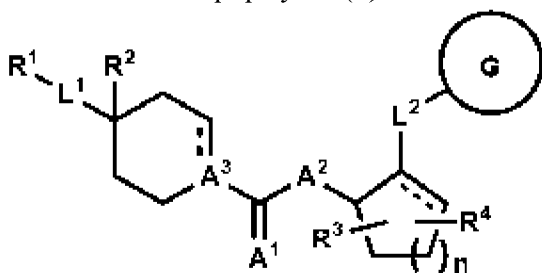
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Соединения по настоящему изобретению обладают мощной агонистической активностью в отношении рецептора орексина, благодаря чему они могут быть использованы в качестве лекарственных средств для лечения или профилактики нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне,

синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви и т.д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1):



(1)

или его фармацевтически приемлемая соль

где

R¹ представляет собой optionally замещенную C₆₋₁₀ ароматическую карбоциклическую группу, optionally замещенную 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу, optionally замещенную C₃₋₆ насыщенную карбоциклическую группу, optionally замещенную 4-10-членную насыщенную гетероциклическую группу или циано;

L¹ и L² каждый независимо представляет собой одинарную связь, метилен (который может быть optionally замещен одинаковыми или разными одним или несколькими C₁₋₄ алкилом), -NR⁸-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -SO-, -SO₂-, -S- или атом кислорода;

R² представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, циано или optionally замещенную C₁₋₄ алкилом; или

если L¹ представляет собой одинарную связь, R¹ и R² могут быть объединены вместе в виде спиро кольца с образованием optionally замещенного C₃₋₆ насыщенного углеродного кольца или optionally замещенного 4-10-членного насыщенного гетерокольца;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, -(C=O)NR⁵R⁶, карбоксигруппу, -(C=O)O-R⁷, optionally замещенный C₁₋₄ алкил или optionally замещенный C₁₋₄ алкокси, где R³ и R⁴ могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или

если R³ и R⁴ связаны с разными атомами углерода кольца, R³ и R⁴ могут быть взяты вместе через C₁₋₆ алкилен с образованием конденсированного кольца или мостикового кольца;

R⁵ - R⁷ каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или optionally замещенный C₁₋₄ алкил;

R⁸ каждый независимо представляет собой атом водорода или optionally замещенную C₁₋₄ алкил;

n равно целому числу 1, 2, 3 или 4;

кольцо G представляет собой optionally замещенную C₆₋₁₀ ароматическую карбоциклическую группу, optionally замещенную 5-10-членную ароматическую

гетероциклическую группу, необязательно замещенную C_{3-6} насыщенную карбоциклическую группу или необязательно замещенную 4-10-членную насыщенную гетероциклическую группу;

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы;

A^2 представляет собой атом кислорода или $-NR^8$;

A^3 представляет собой $-CH-$, атом азота или атом углерода; и

связь, сопровождаемая пунктирной линией, каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

в $R^2 - R^8$, необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкила» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы и C_{3-7} циклоалкила; и необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_{3-7} циклоалкилом), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкилом) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (которая может

быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

в кольце G, необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппы или C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

в $R^2 - R^7$, необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкила» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и необязательный заместитель «необязательно замещенного C_{1-4} алкокси» представляет собой одинаковые или разные один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила;

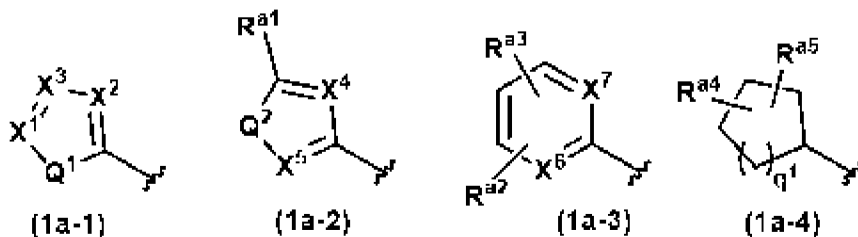
в R^1 , необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере,

один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксигруппы, C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{1-4} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными одним или несколькими атомами галогена и C_{3-7} циклоалкилами) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила); и

в кольцо G, необязательный заместитель «необязательно замещенной C_{6-10} ароматической карбоциклической группы», «необязательно замещенной 5-10-членной ароматической гетероциклической группы», «необязательно замещенной C_{3-6} насыщенной карбоциклической группы» и «необязательно замещенной 4-10-членной насыщенной гетероциклической группы» каждый независимо представляет собой, по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-6} алкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматической карбоциклической группы (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкила (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-6} алкиламино (алкильная группа которого может быть необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппы или C_{3-7} циклоалкила) и C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); или если имеется множество необязательных заместителей, два из них могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной

из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

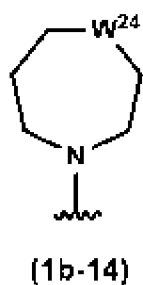
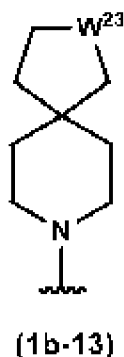
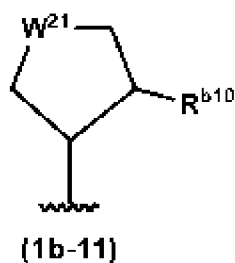
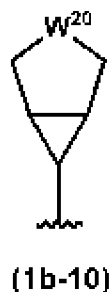
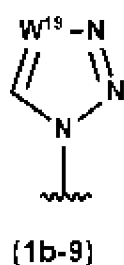
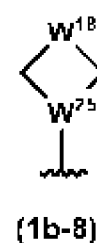
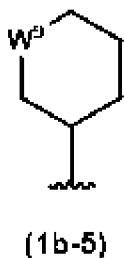
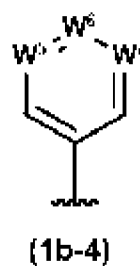
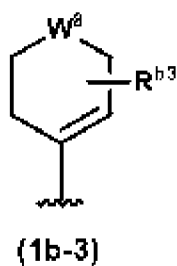
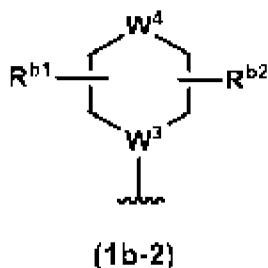
$X^1 - X^7$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода, $-NR^{a7}$ - или атом серы;

$R^{a1} - R^{a7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым) атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и когда X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

q^1 равно целому числу 1 или 2.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-14):



где

$W^1, W^3, W^5, W^6, W^7, W^{11}, W^{12}, W^{13}, W^{15}, W^{16}, W^{17}, W^{19}$ и W^{25} каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ,

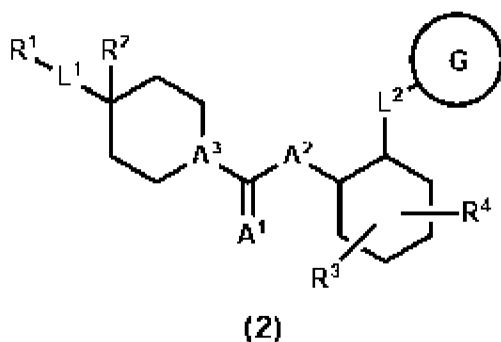
$W^2, W^4, W^8, W^9, W^{10}, W^{14}, W^{18}, W^{20}, W^{21}, W^{22}, W^{23}$ и W^{24} представляет собой NR^{b5} , атом кислорода или $CR^{b6}R^{b7}$,

$R^{b1} - R^{b7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, $-N(R^{b8})R^{b9}$, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{3-7} циклоалкила, который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила (указанный C_{1-4} алкил может быть замещен атомом галогена) и C_{1-4} алкокси), C_{6-10}

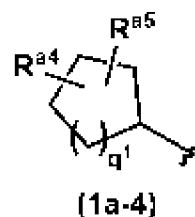
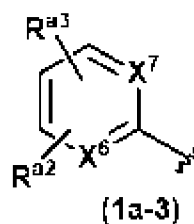
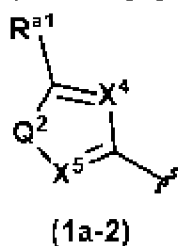
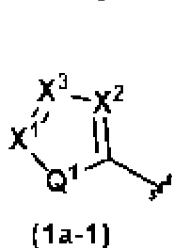
ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца; и

R^{b8} и R^{b9} каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила (указанный C_{1-4} алкил может быть замещен атомом галогена) и 5-10-членной ароматической гетероциклической группы), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); или R^{b8} и R^{b9} могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с формированием 3-7-членного азотсодержащего насыщенного гетероцикла.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 формулы (2):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из следующих формул (1a-1) - (1a-4):



где

$X^1 - X^7$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{ab} ;

Q¹ и Q² представляют собой атом кислорода, -NR^{a7}- или атом серы;

$R^{a1} - R^{a7}$ каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-6} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано, C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где R^{a4} и R^{a5} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ; и

q^1 равно целому числу 1 или 2;

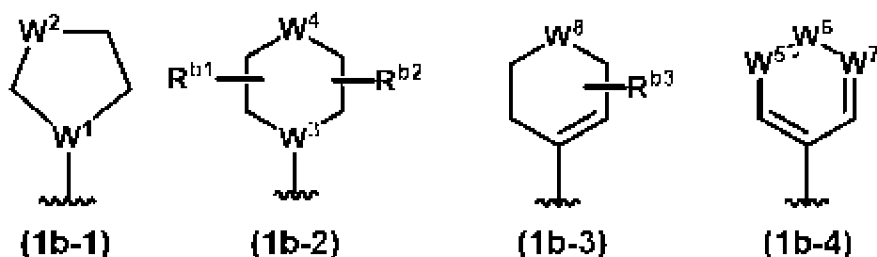
L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь, $-CH_2-$ или атом

кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, гидроксигруппы, атом галогена, циано или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси и C_{3-7} циклоалкила) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила); где R^3 и R^4 могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; и если R^3 и R^4 связаны с разными атомами углерода на кольце, R^3 и R^4 могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием конденсированного кольца или мостикового кольца;

кольцо G выбрано из следующих (1b-1) - (1b-4):



где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 , W^4 и W^8 представляют собой NR^{b5} , атом кислорода или $CR^{b6}R^{b7}$;

R^{b1} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с образованием химически возможной бициклической структуры, выбранной из конденсированного кольца, спиро кольца и мостикового кольца;

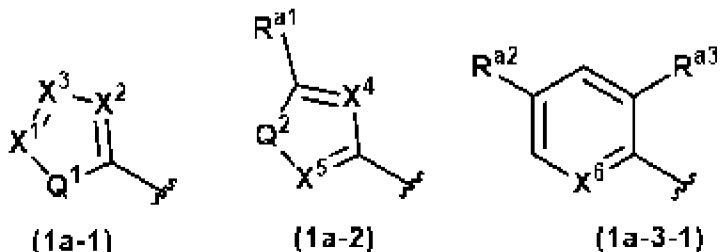
A¹ представляет собой атом кислорода или атом серы;

A² представляет собой атом кислорода или -NH-; и

A³ представляет собой -CH-, атом азота или атом углерода.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из следующих формул (1a-1), (1a-2) и (1a-3-1):



где

X¹ - X⁶ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6};

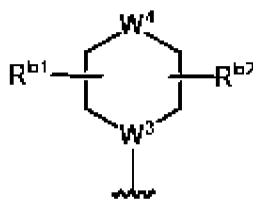
Q¹ и Q² представляют собой атом кислорода, -NR^{a7}- или атом серы; и

R^{a1} - R^{a3}, R^{a6} и R^{a7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6}, каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C₆₋₁₀ ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₁₋₄ алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₃₋₇ циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), циано, C₁₋₄ алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси), C₃₋₇ циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси) или 5-10-членную ароматическую гетероциклическую группу; где если X¹ и X³ оба представляют собой CR^{a6}, два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X¹, X² и X³.

8. Соединение по пунктам 6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо G выбрано из следующих (1b-1), (1b-2) и (1b-4):



(1b-1)



(1b-2)



(1b-4)

где

W^1 , W^3 , W^5 , W^6 и W^7 каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{b4} ;

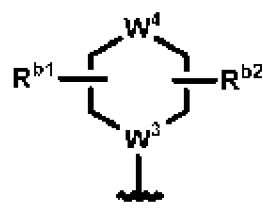
W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{b4} , каждый R^{b4} также является независимым), атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

9. Соединение по любому из пп. 6-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо G выбрано из следующих (1b-1) и (1b-2):



(1b-1)



(1b-2)

где

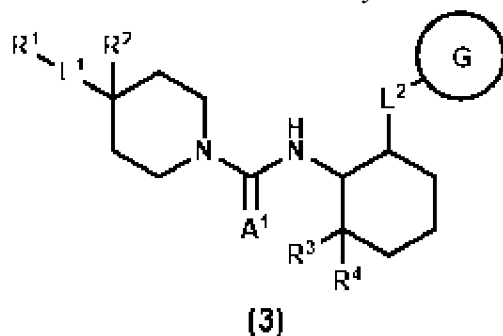
W^1 и W^3 представляют собой атом азота или CR^{b4} ;

W^2 и W^4 представляют собой NR^{b5} или $CR^{b6}R^{b7}$; и

R^{b1} , R^{b2} и R^{b4} - R^{b7} каждый независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4}

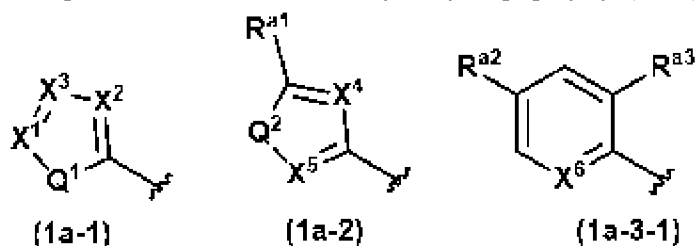
алкокси), C_{6-10} ароматическую карбоциклическую группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{3-7} циклоалкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где R^{b1} и R^{b2} могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода, если химически возможно; или R^{b1} и R^{b2} могут быть взяты вместе через C_{1-6} алкилен с формированием мостиковой бициклической структуры.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 формулы (3):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую формулу (1a-1), (1a-2) или (1a-3-1):



где

$X^1 - X^6$ каждый независимо представляет собой атом азота или CR^{a6} ;

Q^1 и Q^2 представляют собой атом кислорода или атом серы;

$R^{a1} - R^{a3}$ и R^{a6} каждый независимо представляет собой (если имеется множество CR^{a6} , каждый R^{a6} также является независимым), атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси), циано или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными

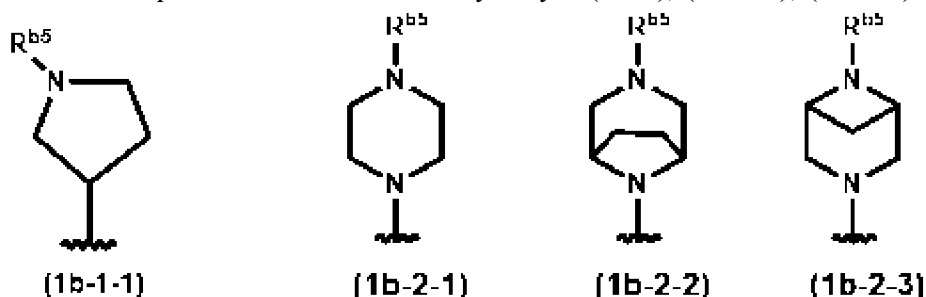
одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси); где если X^1 и X^3 оба представляют собой CR^{a6} , два R^{a6} могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которому они каждый присоединен с образованием 6-членного углеродного кольца, которое конденсировано с 5-членным кольцом, содержащим X^1 , X^2 и X^3 ;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой одинарную связь или атом кислорода;

R^2 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и гидроксигруппы;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой атом галогена;

кольцо G представляет собой следующую (1b-1), (1b-2-1), (1b-2-2) или (1b-2-3):



где

R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и

A^1 представляет собой атом кислорода или атом серы.

11. Соединение по любому из пп. 4-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой формулу (1a-2), и

R^{a1} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-4} алкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси), C_{3-7} циклоалкил (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или C_{1-4} алкокси (который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкила).

12. Соединение по п. 10-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой формулу (1a-2) и

X^4 и X^5 оба представляют собой атом азота.

13. Соединение по любому из пп. 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1), и

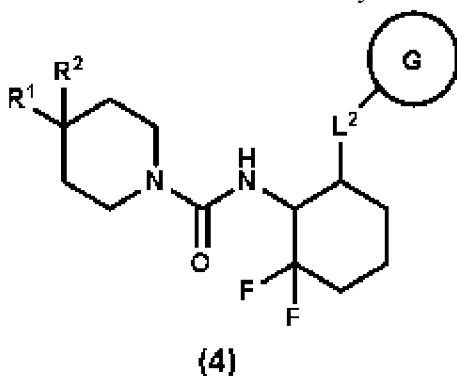
R^{b5} представляет собой C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена.

14. Соединение по любому из пп. 10-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

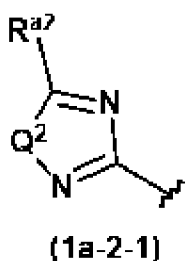
R^{b5} представляет собой атом водорода или C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 формулы (4):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой следующую (1a-2-1):



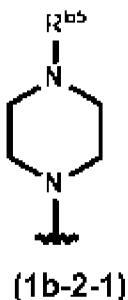
где

Q^2 представляет собой атом кислорода или атом серы;

R^{a2} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси) или циклоалкоксигруппу (которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси);

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил;

кольцо G представляет собой следующую (1b-1-1) или (1b-2-1):



где

R^{b5} представляет собой C_{1-4} алкил который может быть необязательно замещен одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-4} алкокси; и

L^2 представляет собой одинарную связь или атом кислорода.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} представляет собой C_{3-7} циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R^2 представляет собой метильную группу.

17. Соединение по п. 15 или 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} представляет собой циклопропильную группу, которая может быть необязательно замещена одинаковыми или разными одним или несколькими заместителями, выбранными из атомов галогена, и

R^2 представляет собой метильную группу.

18. Соединение по любому из пп. 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-2-1), и

R^{b5} представляет собой изопропильную группу.

19. Соединение по любому из пп. 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1), и

R^{b5} представляет собой изобутильную группу.

20. Соединение по любому из пп. 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо G представляет собой формулу (1b-1-1),

R^{b5} представляет собой изопропильную группу, и

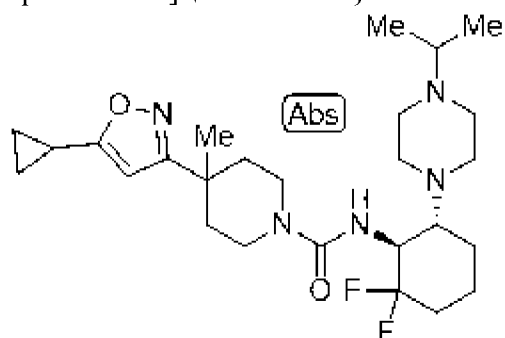
L^2 представляет собой атом кислорода.

21. Соединение по любому из пп. 15-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 представляет собой атом кислорода.

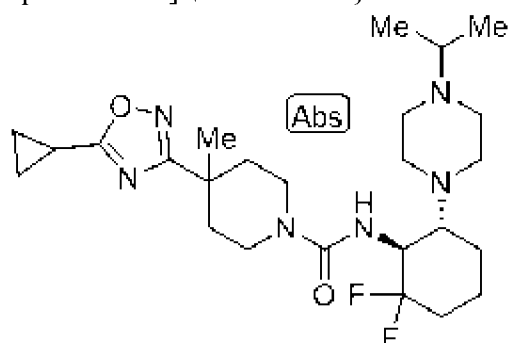
22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-

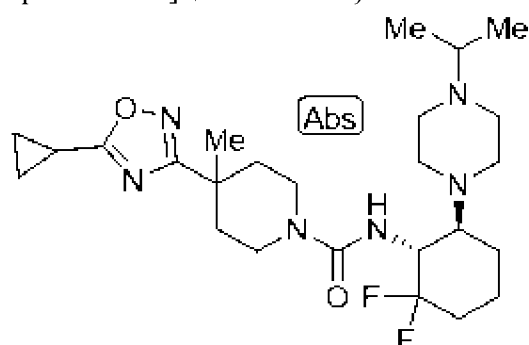
ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



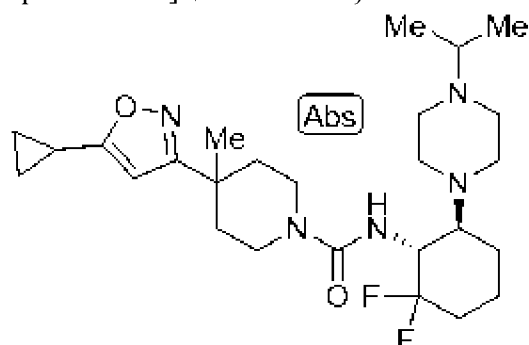
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



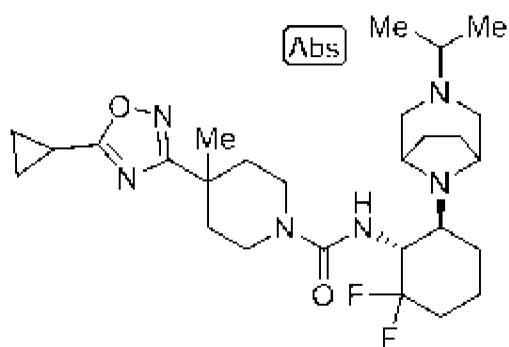
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



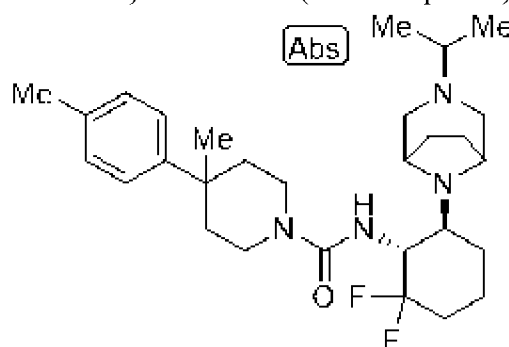
4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



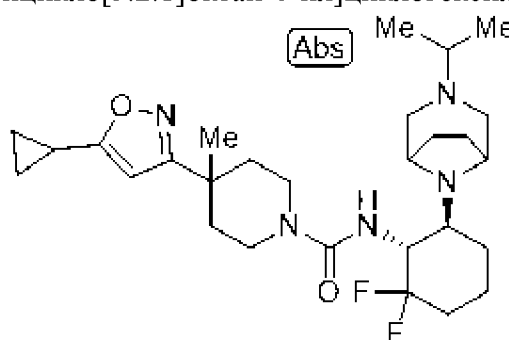
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



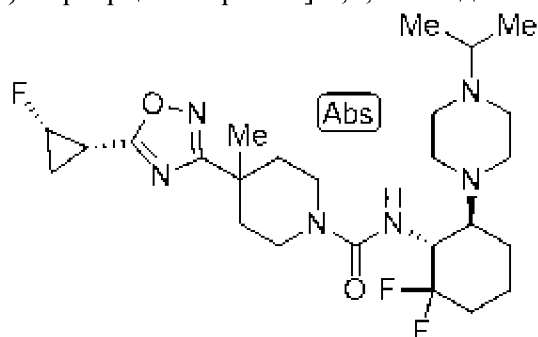
N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид



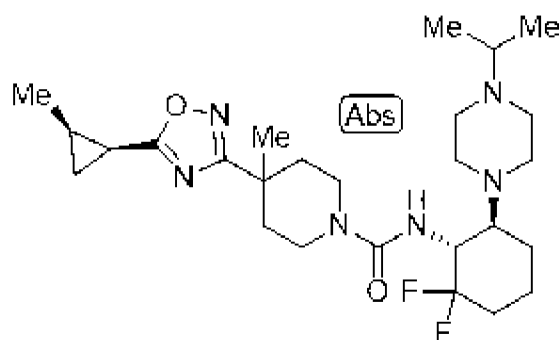
4-(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[3-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



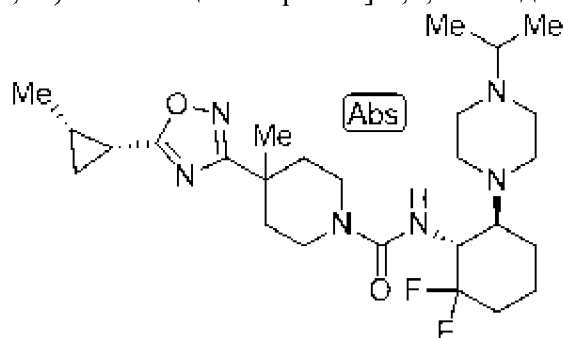
N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



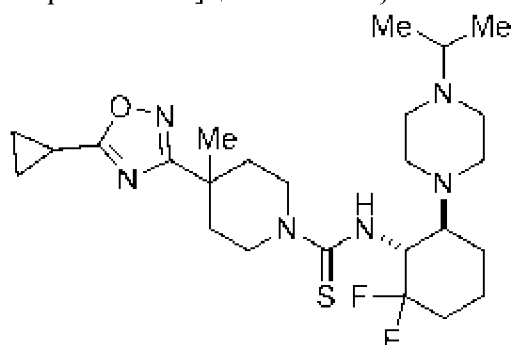
N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1S,2R)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



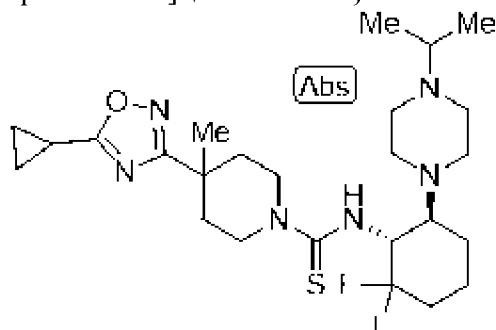
N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид



rac-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил)-4-метилпиперидин-1-карботиоамид

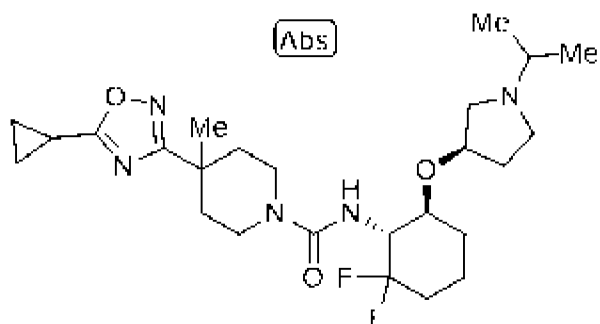


4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-((1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил)-4-метилпиперидин-1-карботиоамид.

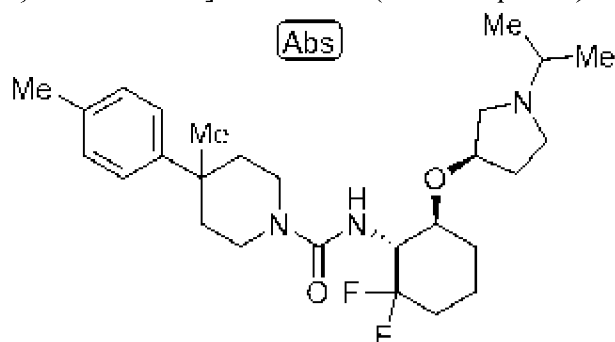


23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

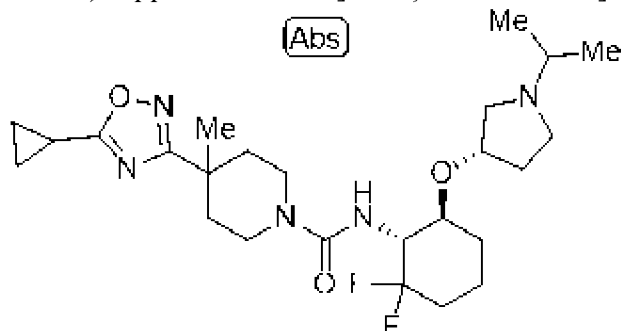
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



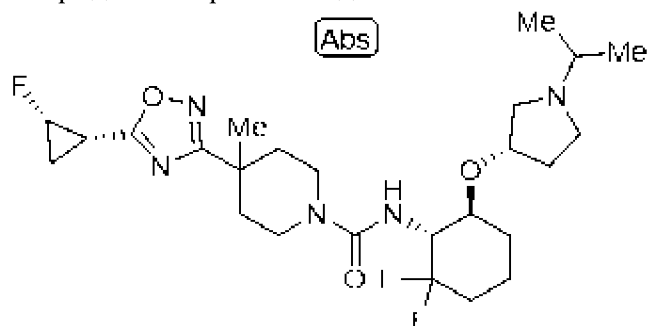
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-метил-4-(4-метилфенил)пиперидин-1-карбоксамид



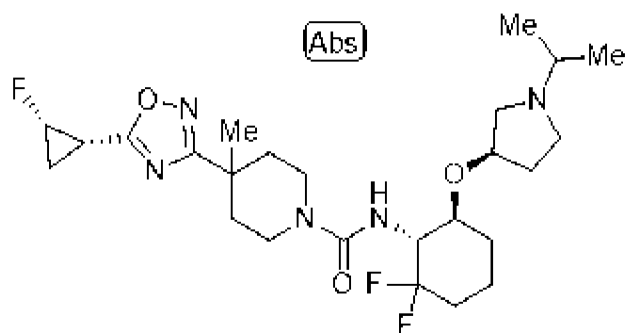
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



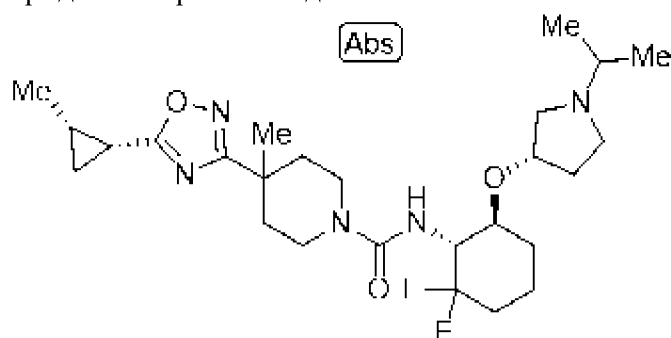
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



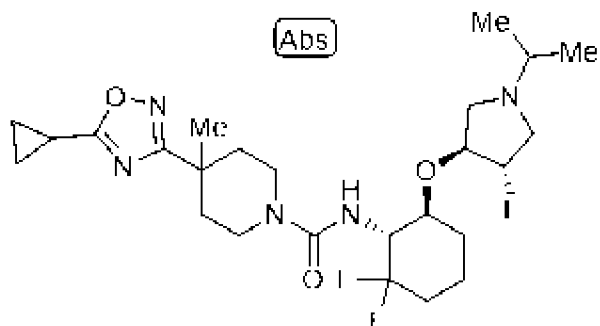
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



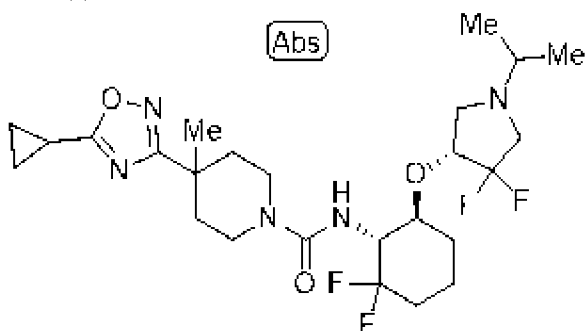
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метил-4-{5-[(1R,2S)-2-метилциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксамид



4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси} циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



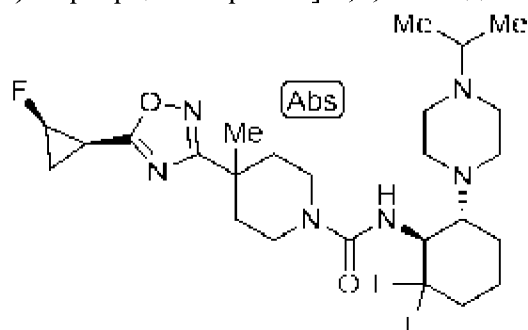
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-{[(3R)-4,4-дифтор-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



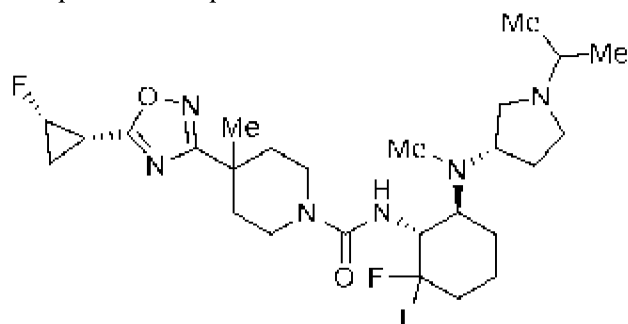
24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано

из следующих наименований или структур соединений:

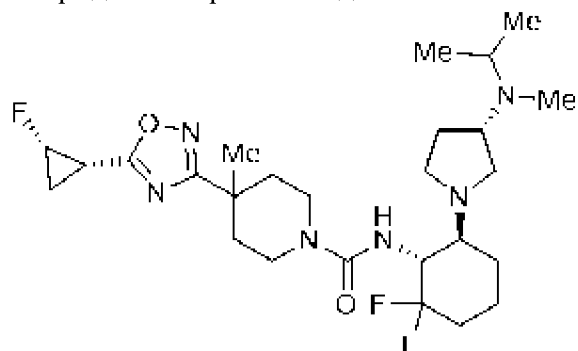
N-{(1S,6R)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



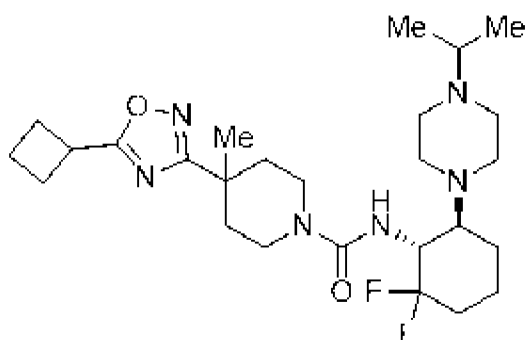
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{метил[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



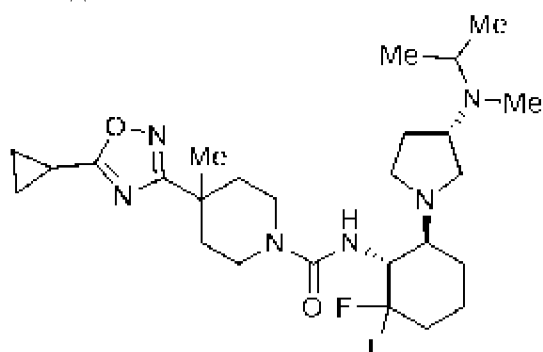
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



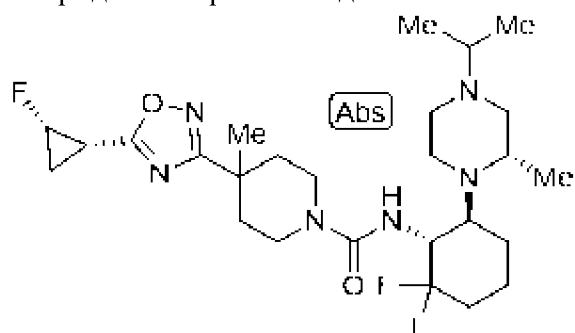
4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



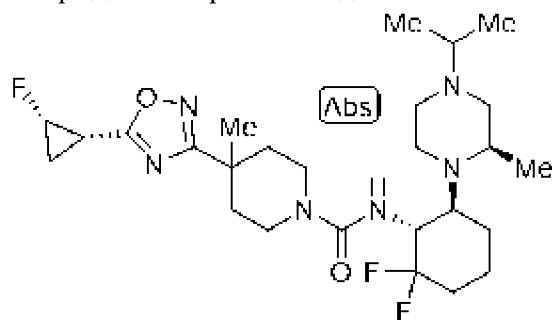
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2S)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

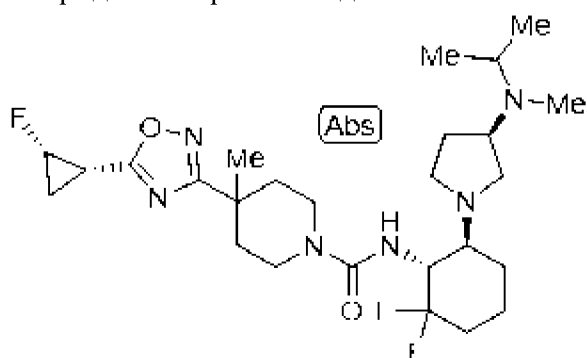


N-{(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(2R)-2-метил-4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

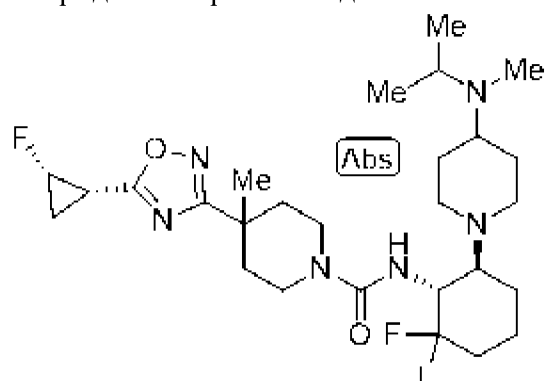


N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[(3R)-3-[метил(пропан-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

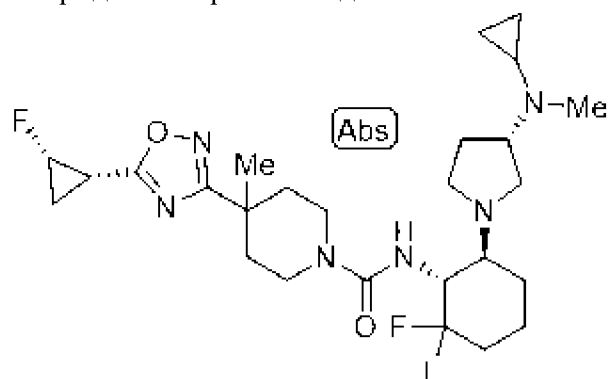
ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



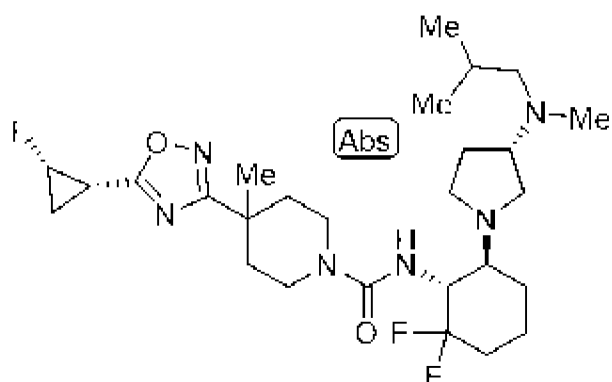
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(пропан-2-ил)амино]пиперидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



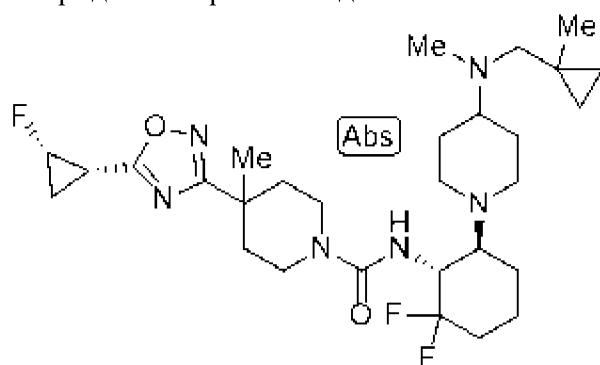
N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[циклопропил(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



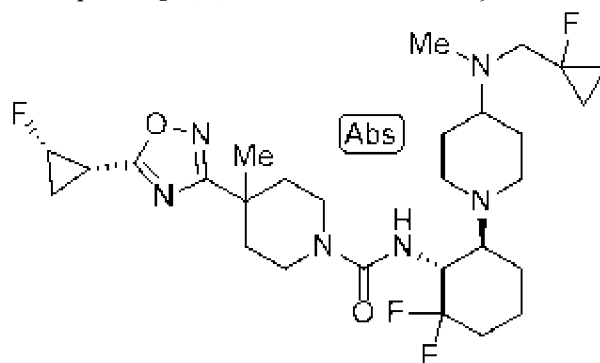
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{(3S)-3-[метил(2-метилпропил)амино]пирролидин-1-ил} циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



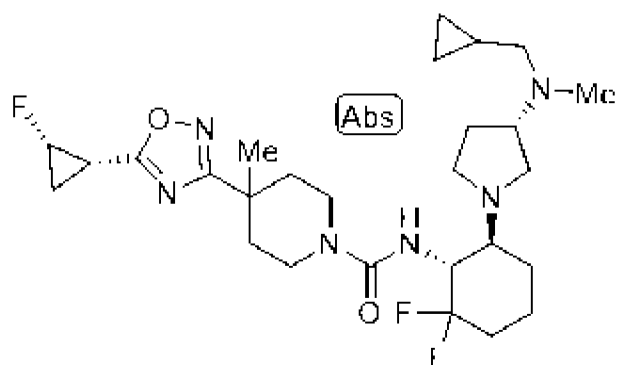
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{метил[(1-метилциклопропил)метил]амино}пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



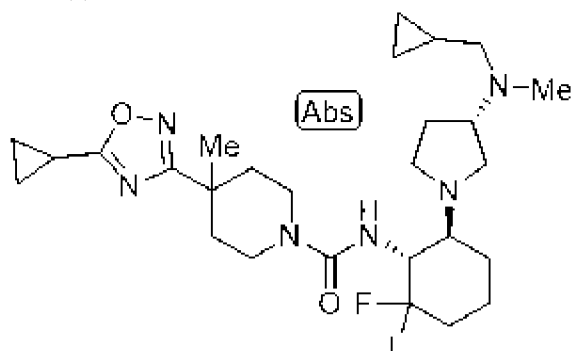
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{[(1-фторциклопропил)метил](метил)амино}пиперидин-1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



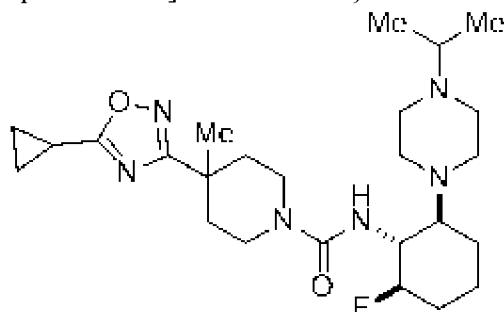
N-[(1R,6S)-6-{(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



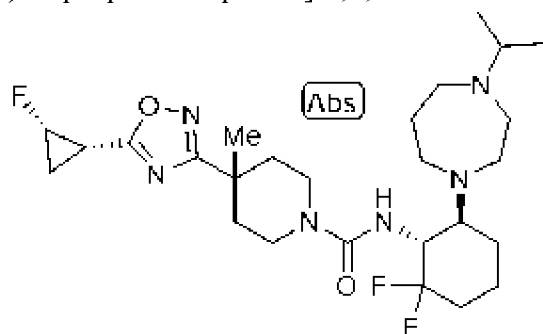
N-[(1R,6S)-6-[(3S)-3-[(циклопропилметил)(метил)амино]пирролидин-1-ил]-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



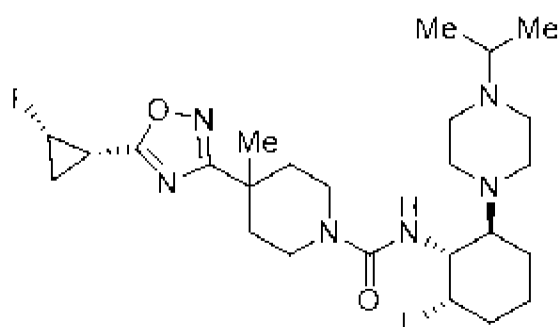
rac-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,2R,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



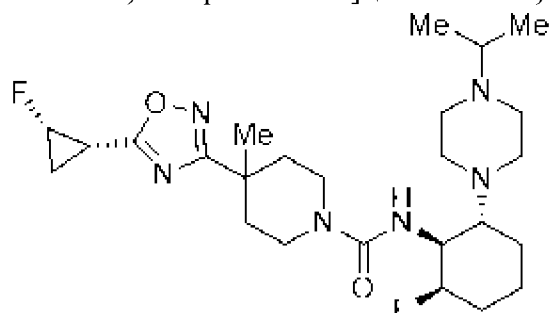
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-[4-(пропан-2-ил)-1,4-дизепан-1-ил]циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



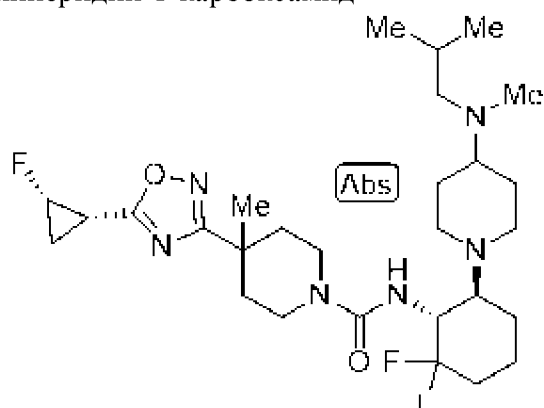
4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-[(1R,2S,6S)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



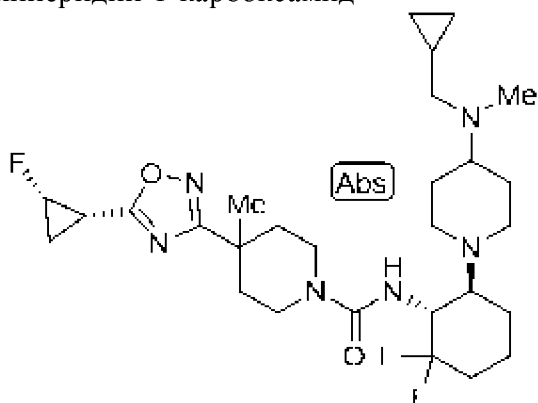
4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-N-{(1S,2R,6R)-2-фтор-6-[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]циклогексил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



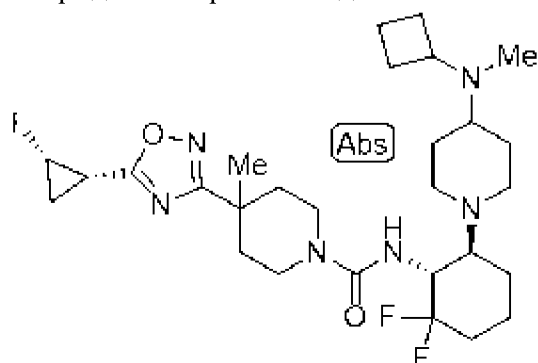
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{4-[метил(2-метилпропил)амино]пиперидин-1-ил}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



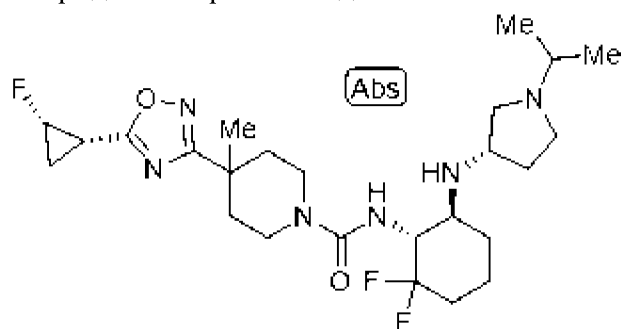
N-[(1R,6S)-6-{4-[(циклопропилметил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



N-[(1R,6S)-6-{4-[циклобутил(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

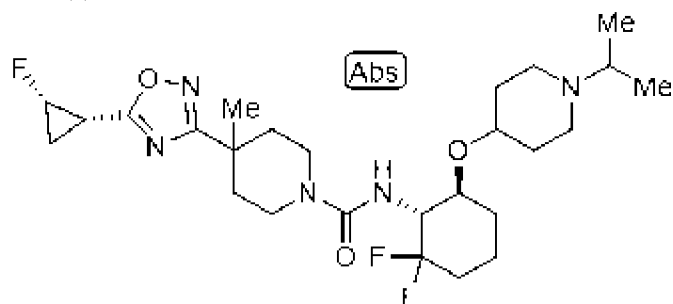


N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]амино}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

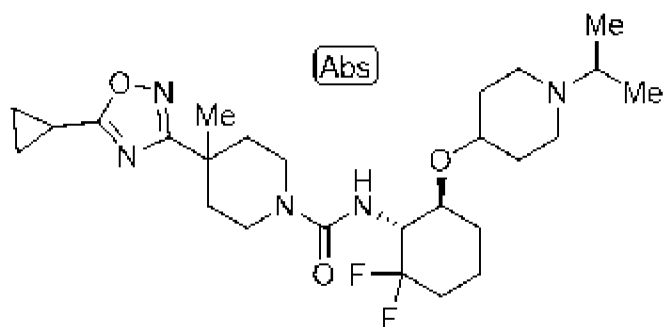


25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из следующих наименований или структур соединений:

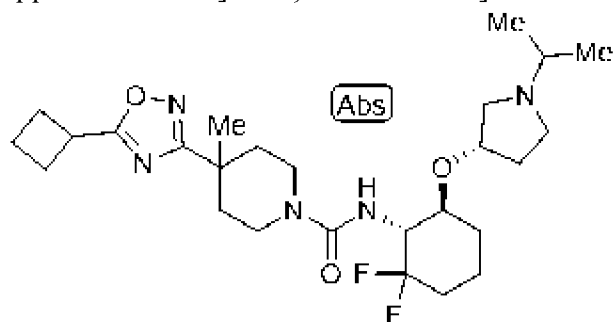
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



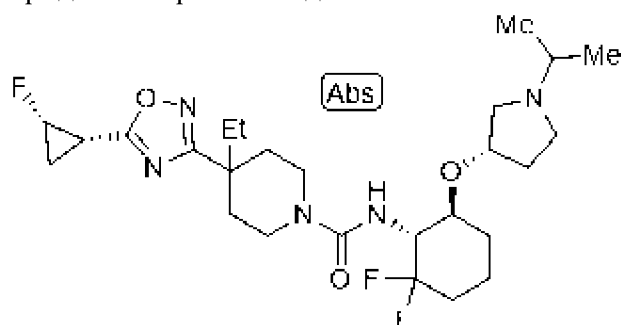
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[1-(пропан-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



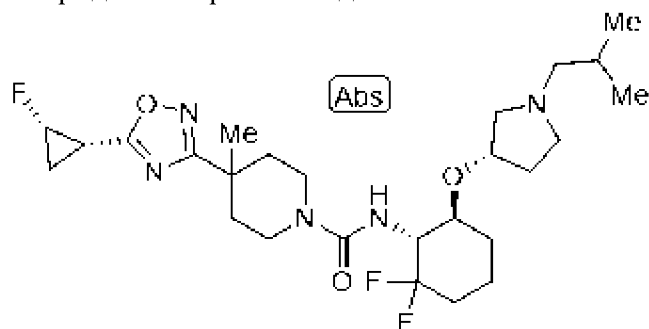
4-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-([(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси)циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



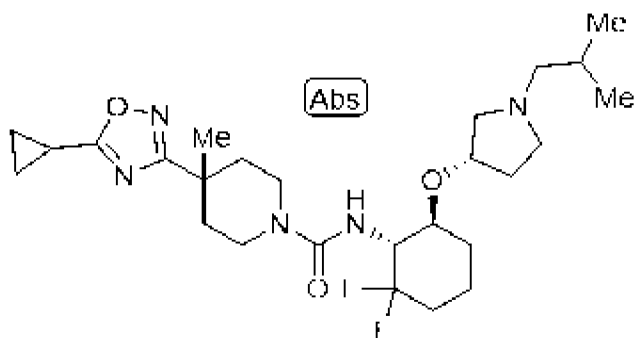
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-([(3S)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-3-ил]окси)циклогексил]-4-этил-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид



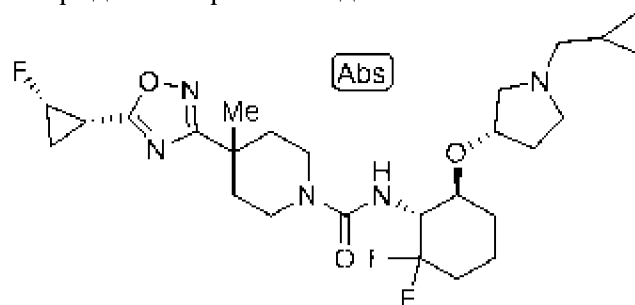
N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-([(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



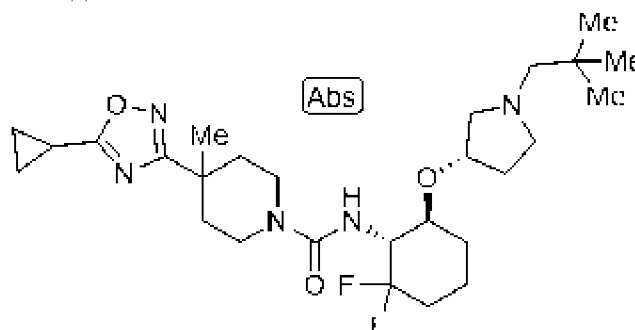
4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-([(3S)-1-(2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси)циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



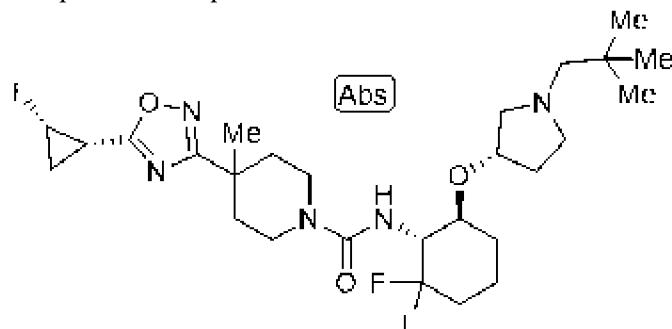
N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-дифторциклогексил)-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид}]-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

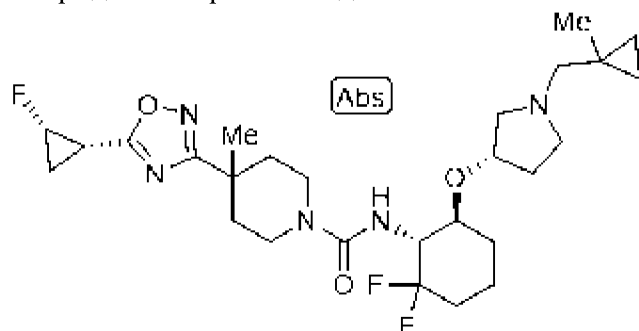


N-[(1R,6S)-6-{[(3S)-1-(2,2-диметилпропил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

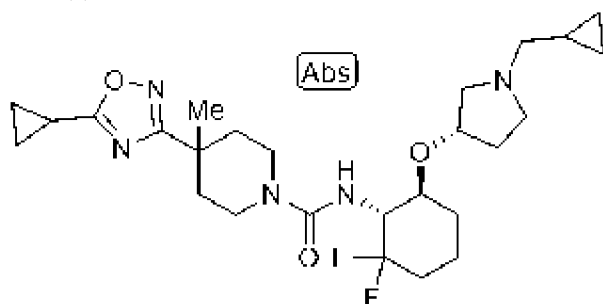


N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-({(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-

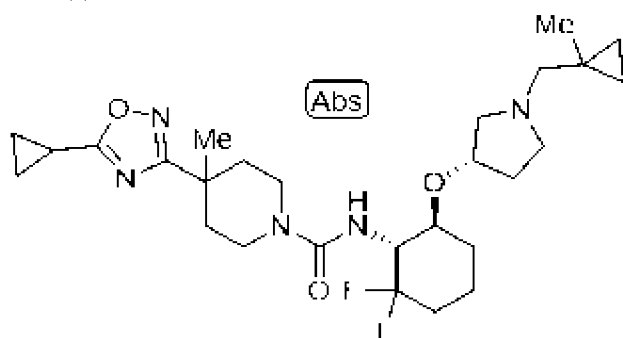
метилпиперидин-1-карбоксамид



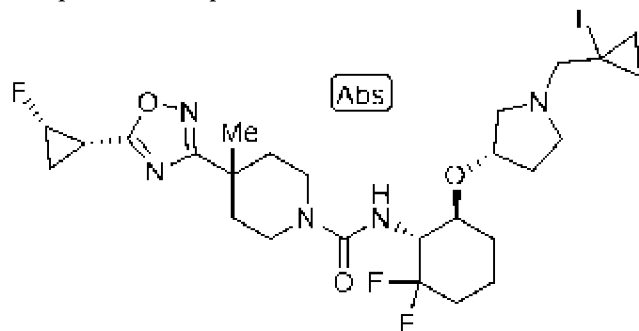
N-[(1R,6S)-6-{{[(3S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил]окси}-2,2-дифторциклогексил]-4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



4-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{{(3S)-1-[(1-метилциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

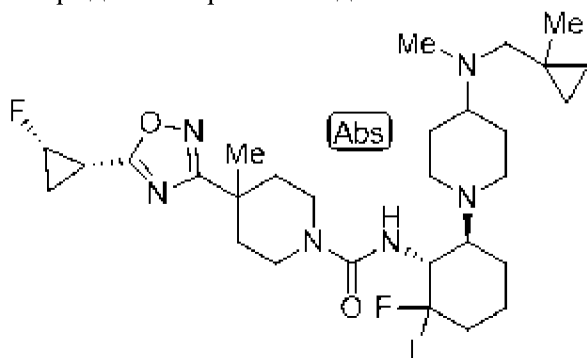


N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{{(3S)-1-[(1-фторциклопропил)метил]пирролидин-3-ил}окси)циклогексил]-4-{{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

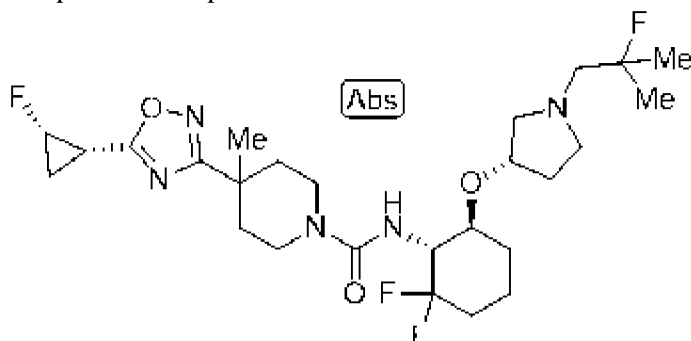


N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-(4-{{метил[(1-метилциклопропил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксамид}окси)циклогексил]-4-{{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

1-ил)циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид



N-[(1R,6S)-2,2-дифтор-6-{[(3S)-1-(2-фтор-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]окси}циклогексил]-4-{5-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.



26. Лекарственное средство для лечения заболевания, связанного с рецептором орексина, содержащее соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии с симптомами, подобными нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, синдрома гиперсомнии, связанного с дневной гиперсомнией (например, синдрома Клейна-Левина, большой депрессии, сопровождающейся гиперсомнией, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Мебиуса, гиповентиляционного синдрома, болезни Нимана-Пика типа С, ушиба головного мозга, инфаркта головного мозга, опухоли головного мозга, мышечной дистрофии, рассеянного склероза, острого диссеминированного энцефаломиелита, синдрома Гийена-Барре, энцефалита Расмуссена, энцефалопатии Вернике, лимбического энцефалита, энцефалопатии Хашимото), комы, потери сознания, ожирения (например, злокачественного тучноклеточного заболевания, внешнего ожирения, гиперинсулинового ожирения, гиперплазматического ожирения, гипофизарного ожирения, гипоплазматического ожирения, гипотиреоидного ожирения, гипоталамического ожирения, симптоматического ожирения, детского ожирения, ожирения верхней части

тела, алиментарного ожирения, гонадного ожирения, системного мастоцитоза, первичного ожирения, центрального ожирения), синдрома резистентности к инсулину, болезни Альцгеймера, нарушения сознания, такого как кома, побочного эффекта или осложнения, вызванного анестезией, нарушения сна, проблемы со сном, бессонницы, прерывистого сна, ночного миоклонуса, прерывания сна в фазе быстрого сна, синдрома смены часовых поясов, синдрома смены часовых поясов, нарушения сна у рабочих, работающих посменно, диссомнии, ночных кошмаров, депрессии, большой депрессии, лунатизма, энуреза, нарушения сна, синдрома заката Альцгеймера, заболевания, связанного с циркадным ритмом, фибромиалгии, состояния, связанного с ухудшением качества сна, булимии, обсессивного расстройства пищевого поведения, заболеваний, связанных с ожирением, гипертонии, диабета, повышенного уровня инсулина в плазме/резистентности к инсулину, гиперлипемии, гиперлипидемии, рака эндометрия, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака, остеоартрита, синдрома обструктивного апноэ во сне, холелитиаза, желчекаменной болезни, болезни сердца, нарушения сердечного ритма, аритмии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти, поликистоза яичников, краниофарингиомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Фрелиха, дефицита гормона роста, карликовости в варианте нормы, синдрома Тернера, детей, страдающих от острого лимфобластного лейкоза, синдрома Х, нарушения репродуктивных гормонов, снижения фертильности, бесплодия, гипогонадизма у мужчин, нарушений половой/репродуктивной функции, таких как гирсутизм у женщин, пороков развития плода, связанных с ожирением матери, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, такого как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдрома гиповентиляции при ожирении (синдрома Пиквика), респираторного заболевания, такого как респираторный дистресс, воспаления, такого как сосудистое системное воспаление, артериосклероза, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, боли в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагры, рака почки, вторичных рисков ожирения, таких как риск гипертрофии левого желудочка, мигрени, головной боли, невропатической боли, болезни Паркинсона, психоза, шизофрении, покраснения лица, ночного пота, заболеваний гениталий/мочевыделительной системы, заболеваний, связанных с половой функцией или способностью к деторождению, дистимического расстройства, биполярного расстройства, биполярного расстройства I, биполярного расстройства II, циклотимического расстройства, острого стрессового расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, панической атаки, панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, тревожного расстройства разлуки, социальной фобии, тревожного расстройства, острого неврологического и психиатрического расстройства, нарушений, таких как церебральная недостаточность, развившаяся после операции по шунтированию сердца или трансплантации сердца, инсульта, ишемического инсульта, церебральной ишемии, травмы спинного мозга, травмы головы, перинатальной гипоксии,

остановки сердца, гипогликемического повреждения нерва, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, повреждения глаз, ретинопатии, когнитивных нарушений, мышечного спазма, тремора, эпилепсии, нарушения, связанного с мышечным спазмом, делирия, амнестического нарушения, возрастного снижения когнитивных функций, шизоаффективного расстройства, паранойи, наркомании, двигательного расстройства, синдрома хронической усталости, утомляемости, медикаментозного паркинсонического синдрома, синдрома Жиля де ла Туретта, хорей, миоклонуса, тика, синдрома беспокойных ног, дистонии, дискинезии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства поведения, недержания мочи, абстинентного синдрома, невралгии тройничного нерва, потери гемоглобина, шума в ушах, повреждения нерва, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рвоты, отека мозга, боли, боли в костях, артралгии, зубной боли, катаплексии или черепно-мозговой травмы, содержащее соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Лекарственное средство для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, содержащее соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Способ лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

30. Применение соединения по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, включающего симптомы, подобные нарколепсии, гиперсомнии, связанной с болезнью Паркинсона, или гиперсомнии, связанной с деменцией с тельцами Леви.