

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202292900

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.20

(22) Дата подачи заявки
2021.05.06

(51) Int. Cl. C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ НЕЛИЗОСМАЛЬНОЙ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДАЗЫ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/021,432

(32) 2020.05.07

(33) US

(86) PCT/IB2021/053864

(87) WO 2021/224865 2021.11.11

(71) Заявитель:

АЛЕКТОС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(CA)

(72) Изобретатель:

Кол Рамеш, Макичерн Эрнест Дж.,
Сунь Цзянььюй, Вокадло Дэвид Дж.,
Чжоу Юаньси, Чжу Юнбао (CA)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Биляк А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтиюкова М.В. (RU)

(57) Согласно изобретению предложены соединения для ингибирования глюкозилцерамида, пролекарства этих соединений и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения или пролекарства этих соединений.

A1

202292900

202292900

A1

РСТ/ИВ2021/053864**МПК:**

<i>C07D 211/46</i> (2006.01)	<i>C07D 401/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/445</i> (2006.01)	<i>C07D 401/10</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4525</i> (2006.01)	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
<i>A61K 31/453</i> (2006.01)	<i>C07D 405/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4535</i> (2006.01)	<i>C07D 405/10</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)	<i>C07D 409/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)	<i>C07D 409/14</i> (2006.01)
<i>A61P 1/16</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>A61P 3/00</i> (2006.01)	

ИНГИБИТОРЫ НЕЛИЗОСОМАЛЬНОЙ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДАЗЫ**И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ****ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0001] Эта заявка относится в части к соединениям, которые ингибируют глюкозилцерамидазы, и к их применению.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Глюкозилцерамидазы представляют собой группу ферментов, которые катализируют гидролитическое расщепление бета-глюкозидной связи гликосфинголипида глюкозилцерамида (*GlcCer*, также известного как глюкоцереброзид) с образованием D-глюкозы и церамида. У людей существует три различных фермента, которые обладают глюкозилцерамидазной активностью: лизосомальная бета-глюкоцереброзидаза (*GCaza* или *GBA1*, EC 3.2.1.45), нелизосомальная глюкозилцерамидаза (*GBA2*, EC 3.2.1.45) и цитозольная бета-глюкозидаза (*GBA3*, EC 3.2.1.21). *GCaza* представляет собой лизосомальный фермент, кодируемый геном *GBA*; гомозиготные мутации потери функции в *GBA* вызывают лизосомное расстройство накопления болезнь Гоше, которая характеризуется патологическим накоплением глюкозилцерамида в лизосомах¹. *GBA2* представляет собой ассоциированный с мембраной белок, который локализован на цитоплазматической стороне мембранны эндоплазматического ретикулума (ER) и Гольджи и имеет высокие уровни экспрессии в центральной нервной системе (ЦНС)^{2,3}. *GBA3* представляет собой цитозольный фермент, экспрессированный преимущественно в печени^{3,4}.

[0003] Глюкозилцерамидазы играют важную роль в регуляции клеточных уровней их молекулы-субстрата, глюкозилцерамида, который является простейшим членом и биосинтетическим предшественником обширного класса клеточных мембранных липидов, гликосфинголипидов (*GSL*)^{3,5}. Нарушение регуляции

метаболизма GSL и гомеостаза вовлечено в широкий спектр заболеваний, включая неврологические расстройства болезнь Альцгеймера (AD)⁶, болезнь Паркинсона (PD)⁷, рассеянный склероз (MS)⁸, болезнь Гентингтона (HD)⁹? боковой амиотрофический склероз (ALS)¹⁰ и нейрональный цероидный липофусциноз (болезнь Баттена)¹¹; лизосомные болезни накопления болезнь Ниманна-Пика типа С (NPC)¹²; муколипидоз типа IV (MLIV)¹³ и болезнь Сандроффа¹⁴; и заболевания печени неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)¹⁵ и неалкогольный стеатогепатит (NASH)¹⁵. Было показано, что низкомолекулярные ингибиторы GBA2 увеличивают продолжительность жизни и улучшают координацию движений в модели грызунов NPC^{16,17}. Аналогично, данные свидетельствуют о том, что ингибирование GBA2 увеличивает продолжительность жизни и задерживает двигательные дефициты в моделях MLIV¹³ и болезни Сандроффа¹⁴ у грызунов. Было показано, что в мышиной модели синулеинопатии низкомолекулярные ингибиторы GBA2 снижают накопление агрегатов альфа-синуклеина в головном мозге¹⁴. Также, лечение низкомолекулярным ингибитором GBA2 снижает нейровоспаление и нейродегенерацию в мышиной модели нейронального цероидного липофусциноза (болезни Баттена)¹⁸. Было также продемонстрировано, что снижение активности GBA2 сохраняет клинический генотип в модели болезни Гоше у грызунов¹⁹. Кроме того, исследования показали, что GBA2 вовлечена в регуляцию воспалительного ответа², и что снижение активности GBA2 снижает воспаление в клеточной модели кистозного фиброза (CF)²⁰. Повышенные уровни глюкозилцерамида также продемонстрировали благотворные эффекты в моделях заболеваний печени у грызунов, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH)²¹, гепатит²², печеночноклеточную карциному, (HCC)²³, аутоиммунный холангит²⁴ и вызванное лекарственными средствами поражение печени (DILI)²⁵.

[0004] Ферментативная активность GBA2 фармакологически может быть заблокирована иминосахарами (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, мигlustат) и (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648); однако эти соединения не являются селективными к GBA2, так как они также проявляют ингибирующую активность по отношению к другим ферментам, включая GCазу, глюкозилцерамидсинтазу (GCS, EC 2.4.1.80) и интенстинальные альфа-глюкозидазы²⁶.

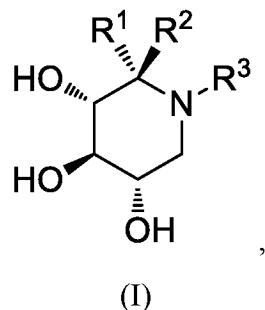
[0005] Международные патентные заявки PCT/GB2003/003099, поданная 17 июля 2003 года, опубликованная под № WO 2004/007453 22 января 2004 года;

PCT/GB2004/002450, поданная 9 июня 2004 года, опубликованная под № WO 2004/111001 23 декабря 2004 года; PCT/GB2004/002451, поданная 9 июня 2004 года, опубликованная под № WO 2004/111002 23 декабря 2004 года; PCT/GB2005/000071, поданная 11 января 2005 года, опубликованная под № WO 2005/068426 28 июля 2005 года; PCT/NL2015/050188, поданная 23 марта 2015 года, опубликованная под № WO 2015/147639 1 октября 2015 года; и PCT/IB2020/054355, поданная 7 мая 2020 года, опубликованная под № WO 2020/229968 19 ноября 2020 года, относятся к низкомолекулярным ингибиторам GBA2.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Согласно изобретению предложены, в части, соединения для ингибирования нелизосомальной глюкозилцерамида (GBA2), пролекарства этих соединений, применение этих соединений и пролекарств, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения или пролекарства этих соединений, и способы лечения заболеваний и расстройств, модулируемых уровнями активности GBA2 и/или уровнями глюкозилцерамида, и/или нарушением регуляции метаболизма гликосфинголипидов или гомеостаза. В некоторых воплощениях изобретения предложены композиции и способы для предупреждения и/или лечения неврологического заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз (ALS), или лизосомной болезни накопления, включая болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика типа C, муколипидоз типа IV и болезнь Сандроффа, или заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH), путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества одного или более соединений или пролекарств соединений, описанных в данном документе.

[0007] В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:

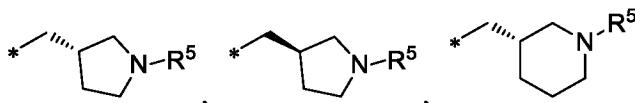


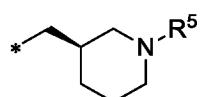
где R¹ может представлять собой H, и R² может представлять собой CH₂OH; или R¹ может представлять собой CH₂OH, и R² может представлять собой H; и

R^3 может представлять собой $(CH_2)_nR^4$, где n может быть равно 1 или 2, и R^4 может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронадиацетин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или

R^3 может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R^3 может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или

R^3 может представлять собой  или



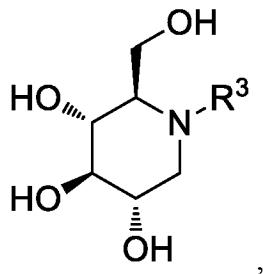
, где R^5 может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридимидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до

максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

[0008] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль:



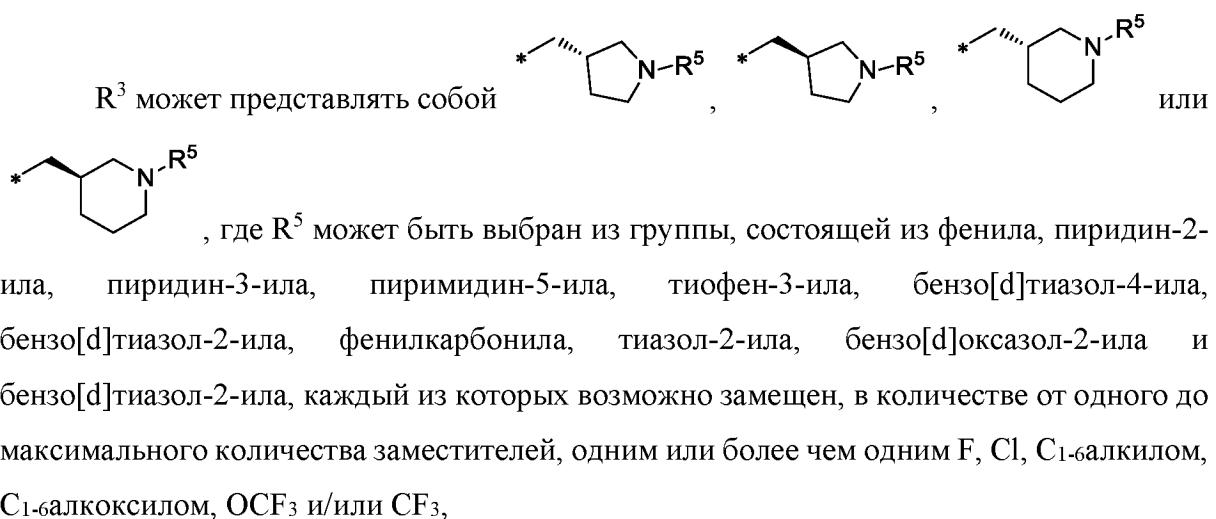
(Ia)

где R³ может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1 или 2, и R⁴ может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторметилом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или

R³ может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-

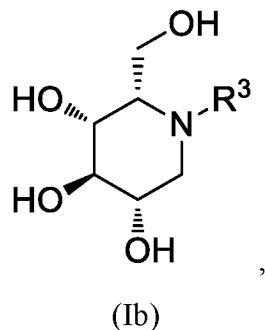
ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R³ может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или циклопентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



при условии, что R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил.

[0009] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль:

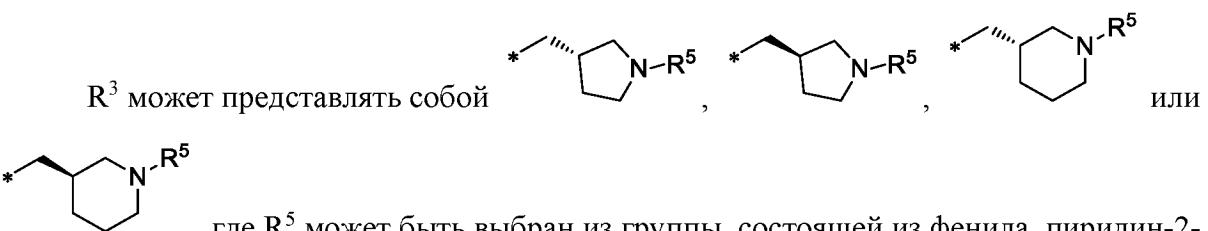


где R³ может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1 или 2, и R⁴ может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил,

(5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или

R³ может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

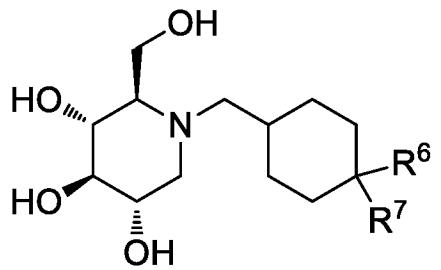
R³ может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-7циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



где R⁵ может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиrimидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил, или (S)-2-фенилпропил.

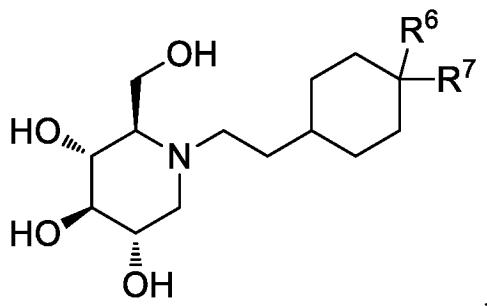
[0010] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ic)

где R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, C₁-алкила, OCH₃, фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, 2-фторпропан-2-ила, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃, при условии, что по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ является иным, чем H. В некоторых воплощениях R⁶ может представлять собой H, и R⁷ может представлять собой CF₃, 2-фторпропан-2-ил, CHF₂, CF₂CH₃, изопропил или *трем*-бутил. В некоторых воплощениях R⁶ может представлять собой CF₃, 2-фторпропан-2-ил, CHF₂, CF₂CH₃, изопропил или *трем*-бутил, и R⁷ может представлять собой H.

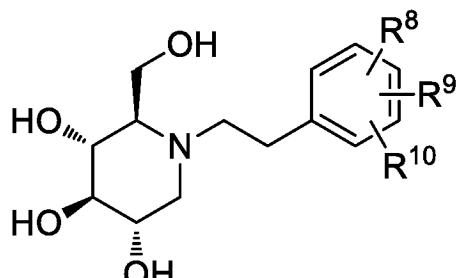
[0011] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Id)

где R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из: H, F, Cl, C₁-алкила, OCH₃, фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, 2-фторпропан-2-ила, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃, при условии, что по меньшей мере один из R⁶ и R⁷ является иным, чем H.

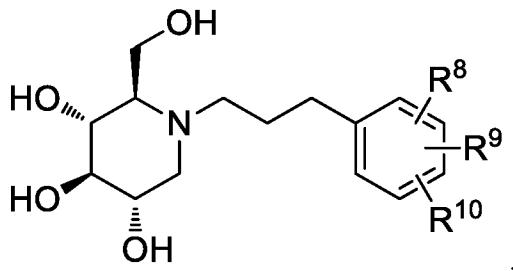
[0012] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ie)

где R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из пирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ила, H, F, Cl, C₁-алкила, циклопропила, пропен-2-ила, OCH₃ и/или CF₃, при условии, что по меньшей мере один из R⁸, R⁹ и R¹⁰ является иным, чем H. В некоторых воплощениях R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 4-морфолино, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, при условии, что по меньшей мере один из R⁸, R⁹ и R¹⁰ является иным, чем H.

[0013] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемая соль:

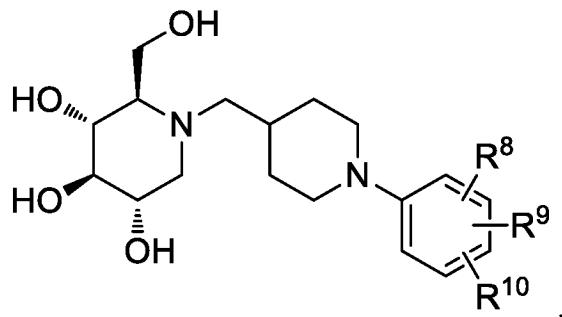


(If)

где R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, C₁-алкила, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила, метоксиметила, C₁-алкокси и/или CF₃, при условии, что соединение не представляет собой (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-фенилбутил)пиперидин-3,4,5-триол, (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(2-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол, (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(3-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол или (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(4-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол.

[0014] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено

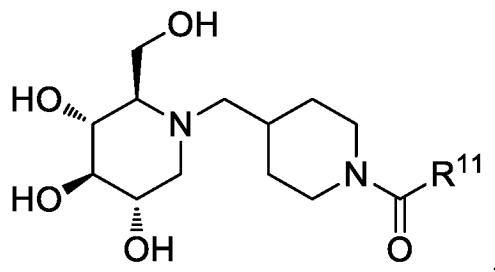
соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ig)

где R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, C₁-алкила, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила, метоксиметила, C₁-5алкокси и/или CF₃. В некоторых воплощениях R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F и CF₃.

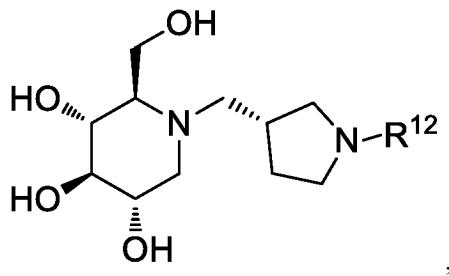
[0015] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ih)

где R¹¹ может быть выбран из группы, состоящей из C₁-алкила, C₃-7циклоалкила, фенила, тиофен-3-ила, фенилметила или цикlopентилметила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃.

[0016] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемая соль:

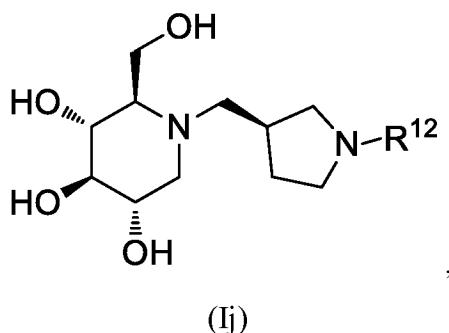


(Ii)

где R¹² может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила,

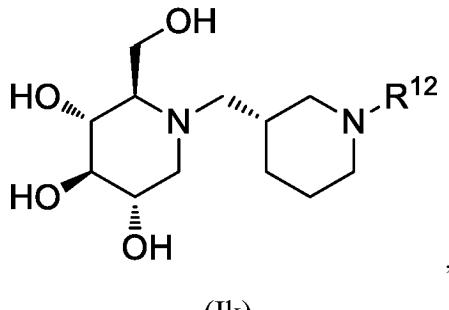
пиридин-3-ила, пиридин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R¹² может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пиридин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

[0017] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемая соль:



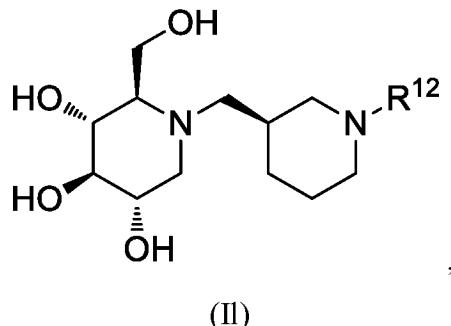
где R¹² может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R¹² может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пиридин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

[0018] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ik) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C_1 -алкилом, C_1 -алкоксилом, OCF_3 и/или CF_3 . В некоторых воплощениях R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пиридин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

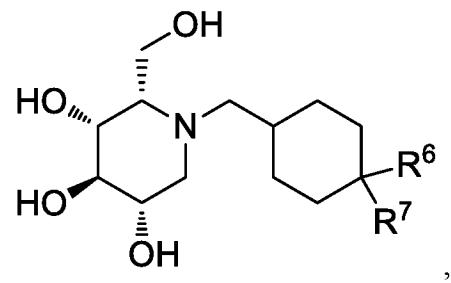
[0019] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



(II)

где R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C_1 -алкилом, C_1 -алкоксилом, OCF_3 и/или CF_3 . В некоторых воплощениях R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пиридин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

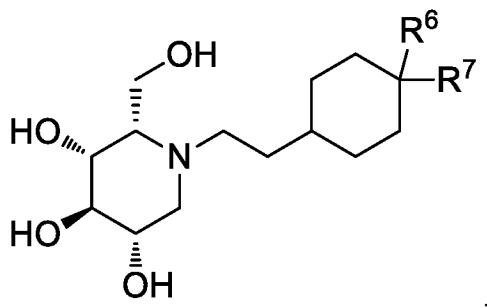
[0020] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Im)

где R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, C₁-алкила, OCH₃, фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, 2-фторпропан-2-ила, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R⁶ может представлять собой H, и R⁷ может представлять собой CF₃, 2-фторпропан-2-ил, CHF₂, CF₂CH₃, изопропил или *трем*-бутил. В некоторых воплощениях R⁶ может представлять собой CF₃, 2-фторпропан-2-ил, CHF₂, CF₂CH₃, изопропил или *трем*-бутил, и R⁷ может представлять собой H.

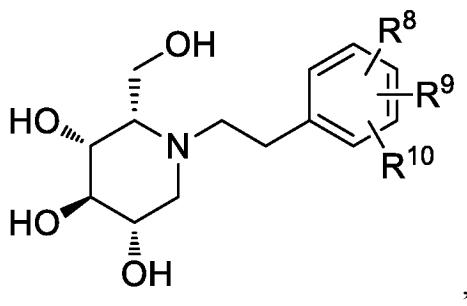
[0021] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (In) или его фармацевтически приемлемая соль:



(In)

где R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из: H, F, Cl, C₁-алкила, OCH₃, фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, 2-фторпропан-2-ила, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃.

[0022] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Io) или его фармацевтически приемлемая соль:

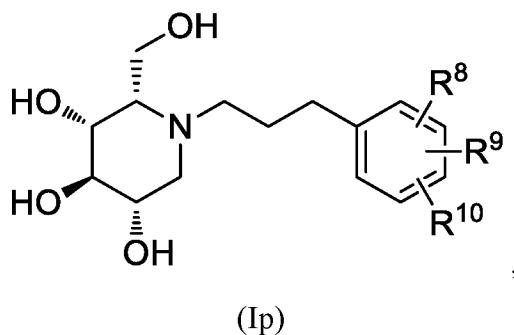


(Io)

где R⁸, R⁹ и R¹⁰ могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из пирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ила, H, F, Cl, C₁-алкила,

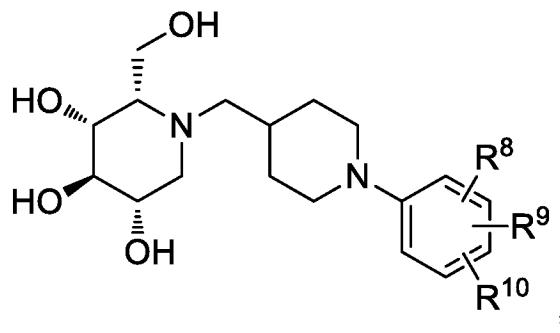
циклогексида, пропен-2-ила, OCH_3 и/или CF_3 , при условии, что соединение не представляет собой ($2S,3R,4R,5S$)-2-(гидроксиметил)-1-фенетилпиперидин-3,4,5-триол, ($2S,3R,4R,5S$)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол или ($2S,3R,4R,5S$)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол. В некоторых воплощениях R^8 , R^9 и R^{10} могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H , F , Cl , тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 4-морфолино, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, при условии, что по меньшей мере один из R^8 , R^9 и R^{10} является иным, чем H .

[0023] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ip) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^8 , R^9 и R^{10} могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из: H , F , Cl , $\text{C}_1\text{-алкила}$, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила метоксиметила, $\text{C}_1\text{-алкокси}$ и/или CF_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^8 , R^9 и R^{10} является иным, чем H .

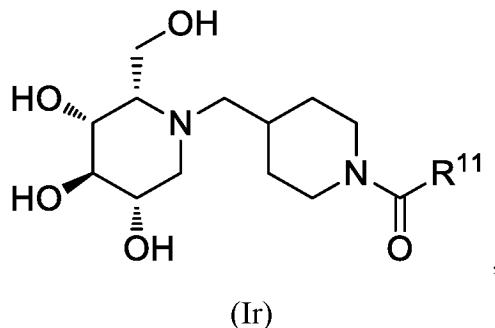
[0024] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Iq) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^8 , R^9 и R^{10} могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из: H , F , Cl , $\text{C}_1\text{-алкила}$, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила, метоксиметила, $\text{C}_1\text{-алкокси}$ и/или CF_3 . В некоторых воплощениях R^8 , R^9 и R^{10} могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H , F и CF_3 .

[0025] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено

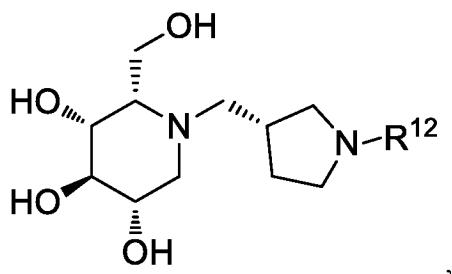
соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ig)

где R¹¹ может быть выбран из группы, состоящей из C₁-алкила, C₃₋₇циклоалкила, фенила, тиофен-3-ила, фенилметила или цикlopентилметила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃.

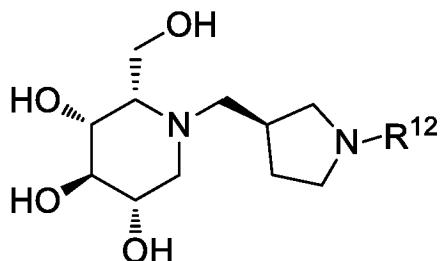
[0026] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Is) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Is)

где R¹² может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилем, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R¹² может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пирамидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

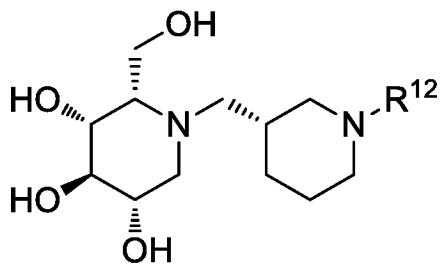
[0027] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (It) или его фармацевтически приемлемая соль:



(It)

где R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пириimidin-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

[0028] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Iu) или его фармацевтически приемлемая соль:

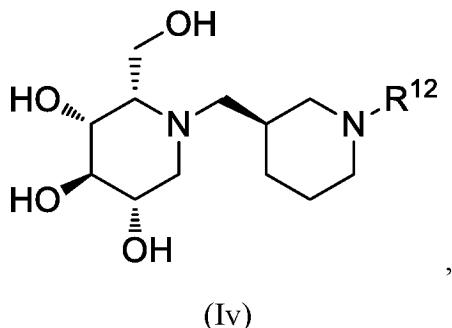


(Iu)

где R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R^{12} может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пириimidin-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

[0029] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено

соединение формулы (Iv) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R¹² может быть выбран из группы, состоящей из: фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила или фенилкарбонила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃. В некоторых воплощениях R¹² может быть выбран из группы, состоящей из 2-(трифторметил)фенила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)пиридин-2-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 4-(трифторметил)-пириимидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

[0030] В альтернативных воплощениях соединение может представлять собой пролекарство; соединение может ингибировать нелизосомальную глюказилцерамидазу (GBA2); соединение может ингибировать GBA2 (например, GBA2 млекопитающего); соединение может ингибировать GBA2 дикого типа; или соединение может ингибировать мутантную форму GBA2.

[0031] В альтернативных воплощениях соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (II), формулы (Im), формулы (In), формулы (Io), формулы (Ip), формулы (Iq), формулы (Ir), формулы (Is), формулы (It), формулы (Iu) или формулы (Iv) может проявлять повышенную селективность и/или проницаемость.

[0032] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Im), формулы (Io) или формулы (Iq) может проявлять повышенную селективность и/или проницаемость.

[0033] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Im), формулы (Io) или формулы (Iq) может проявлять повышенную селективность.

[0034] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Im), формулы (Io) или формулы (Iq) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*.

[0035] В альтернативных аспектах изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0036] В альтернативных аспектах изобретения предложены способы ингибирования GBA2 у нуждающегося в этом субъекта или лечения неврологического заболевания, или лизосомной болезни накопления, или заболевания печени у нуждающегося в этом субъекта, путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (I), включая любое одно или более из соединений формул (Ia)-(Iv), или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. Неврологическое заболевание может представлять собой, без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), боковой амиотрофический склероз с когнитивным нарушением (ALSci), зависимость, тревогу, деменцию с аргирофильными зернами, атаксию-телеангиэктию (A-T), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блуита (Bluit), мозжечковую атаксию, болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT), синдром хронической усталости, кортикобазальную дегенерацию (CBD), деменцию боксеров, деменцию с тельцами Леви (DLB), болезнь Дежерина-Соттаса, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), эпилепсию, эссенциальный тремор (ET), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фибромиалгию, лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанным с хромосомой 17 (FTDP-17), атаксию Фридрейха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шайнкера, глаукому, гваделупский паркинсонизм, синдром Гийена-Барре, болезнь Галлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, тип 1), бессонницу, синдром Ламберта-Итона (LEMS), большое депрессивное расстройство (MDD), мигрень, умеренное когнитивное расстройство (MCI), мульти-инфарктную деменцию, множественную системную атрофию (MSA), тяжелую миастению, миотоническую дистрофию (включая типы DM1 и DM2), нейрональный цероидный липофусциноз (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10), невропатию (включая периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит и диабетическую невропатию),

окулофарингеальную мышечную дистрофию, боль, паллидо-пonto-нигральную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-деменция Гуама, болезнь Пика (PiD), пост-энцефалопатический паркинсонизм (PEP), первичный боковой склероз (PLS), прионные заболевания (включая болезнь Крейцфельдта-Якоба (CJD), вариант болезни Крейцфельдта-Якоба (vCJD), фатальную семейную бессонницу и куру), прогрессирующий суперкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), синдром Ричардсона, шизофрению, судорожные припадки, повреждение спинного мозга, спинальную мышечную атрофию (SMA), спиноцеребеллярную атаксию (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28 и 29), инсульт, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию только с клубками, позднюю дискинезию, синдром Туретта (TS), васкулярную деменцию или болезнь Вильсона.

[0037] Лизосомальная болезнь накопления может представлять собой, без ограничения, болезнь Гоше (включая типы I, II и III), болезнь Ниманна-Пика (включая типы A, B и C), муколипидоз (включая типы I, II, III, IV, VI и VII), церебротендинальный ксантоматоз, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, ганглиозидоз GM1, болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию (MLD), множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Помпе, болезнь Сандоффа или болезнь Тея-Сакса.

[0038] Заболевание печени может представлять собой, без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром Алажиля, связанное с алкоголем заболевание печени, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит, доброкачественные опухоли печени, билиарную артезию, цирроз, синдром Криглера-Найяра, вызванное лекарственными средствами поражение печени (DILI), галактоземию, синдром Жильбера, гемохроматоз, печеночную энцефалопатию, печеночноклеточную карциному (HCC), внутрипеченочный холестаз беременных (ICP), дефицит лизосомной кислой липазы (LAL-D), кисты печени, рак печени, желтуху новорожденных, первичный билиарный холангит (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), синдром Рея, болезнь накопления гликогена типа I или вирусный гепатит (включая типы A, B, C, D и E).

[0039] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения любой одной или более чем одной формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Im), формулы (Io) или

формулы (Iq) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

[0040] В альтернативных воплощениях введение может снижать уровень ферментативной активности GBA2 у субъекта. В альтернативных воплощениях введение может модулировать уровни глюкозилцерамида и/или гликосфинголипидов у субъекта. В альтернативных воплощениях введение может повышать уровни глюкозилцерамида у субъекта. В альтернативных воплощениях введение может повышать уровни ганглиозида GM1 у субъекта. В альтернативных воплощениях введение может модулировать уровни церамида и/или сфингозина, и/или сфингозин-1-fosфата (S1P) у субъекта. Субъектом может быть человек.

[0041] В альтернативных аспектах изобретения предложено применение соединения эффективного количества соединения формулы (I), включая соединения любой одной или более формул (Ia)-(Iv), или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, в приготовлении лекарственного средства. Лекарственное средство может быть предназначено для ингибирования GBA2, для лечения состояния, модулируемого GBA2, или для лечения неврологического заболевания, или лизосомной болезни накопления, или заболевания печени.

[0042] Это краткое изложение сущности изобретения необязательно описывает все признаки изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0043] Согласно изобретению предложены, в части, соединения для ингибирования нелизосомальной глюкозилцерамидазы (GBA2) и их применение.

[0044] Под “нелизосомальной глюкозилцерамидазой” или “GBA2” подразумевается нелизосомальный мембрана-ассоциированный фермент, локализованный на цитоплазматической стороне мембранны ER и Гольджи, обладающий глюкозилцерамидной активностью (EC 3.2.1.45), который катализирует гидролитическое расщепление бета-глюкозидной связи гликолипида глюкозилцерамида. Альтернативные названия GBA2 включают: NLGaza, глюкозилцерамидаза бета 2, бета-глюкоцереброзидаза 2, бета-глюкозидаза 2, глюкозилцерамидаза 2, бета-глюкозидаза желчных кислот, “глюкозидаза, бета (желчная кислота) 2”, KIAA1605, DKFZp762K054, SPG46 и AD035. В некоторых воплощениях GBA2 может представлять собой GBA2 млекопитающего, такую как GBA2 крысы, мыши или человека. GBA2 может представлять собой GBA2 дикого типа или мутантную форму GBA2. В некоторых воплощениях GBA2 может представлять собой GBA2 дикого типа млекопитающего,

такую как GBA2 дикого типа мыши или человека. В некоторых воплощениях GBA2 может представлять собой мутантную форму GBA2 млекопитающего, такую как мутантную форму GBA2 крысы, мыши или человека. В некоторых воплощениях GBA2 может иметь последовательность, представленную в любом одном из следующих номеров доступа: Q9HCG7, Q69ZF3, D3DRP2, Q5TCV6, Q96A51, Q96LY1, Q96SJ2, Q9H2L8, Q5M868 или O16581. В альтернативных воплощениях GBA2 может иметь последовательность образованной в результате альтернативного сплайсинга изоформы, представленную в любом одном из следующих номеров доступа: Q9HCG7-1, Q9HCG7-2, Q9HCG7-3. В альтернативных воплощениях GBA2 может кодироваться последовательностью, представленной в любом из следующих номеров доступа: NP_065995.1, NP_001317589.1, NP_766280.2, NP_001013109.2, NM_020944, NM_172692, NM_001330660, XM_011517973, XP_005251583.1, XP_006716872.1, XP_011516275.1, XP_016870426.1, XP_016870427.1, XP_016870428.1, XP_016870429.1, XP_016870430.1, XP_016870431.1, XP_016870432.1, XP_016870433.1, XP_016870434.1 или XP_016870435.1. В альтернативных воплощениях GBA2 человека может иметь последовательность, представленную ниже:

10	20	30	40	50	60
MGTQDPGNMG	TGVPASEQIS	CAKEDPQVYC	PEETGGTKDV	QVTDCKSPED	SRPPKETDCC
70	80	90	100	110	120
NPEDSGQLMV	SYEGKAMGYQ	VPPFGWRICL	AHEFTEKRKP	FQANNVSLSN	MIKHIGMLR
130	140	150	160	170	180
YLQWWYRKTH	VEKKTPFIDM	INSVPLRQIY	GCPLGGIGGG	TITRGWRGQF	CRWQLNPGMY
190	200	210	220	230	240
QHRTVIADQF	TVCLRREGQT	VYQQVLSLER	PSVLRSWNWG	LCGYFAFYHA	LYPRAWTVYQ
250	260	270	280	290	300
LPGQNVTLLTC	RQITPILPHD	YQDSSLPVGV	FVWDVENEGD	EALDVSIMFS	MRNGLGGGDD
310	320	330	340	350	360
APGGLWNEPF	CLERSGETVR	GLLLHHPTLP	NPYTMAVAAR	VTAATTVTHI	TAFDPDSTGQ
370	380	390	400	410	420
QVWQDLLQDG	QLDSPTGQST	PTQKGVGIAQ	AVCVSSKLQP	RGQCRLEFSL	AWDMPRIMFG
430	440	450	460	470	480
AKGQVHYRRY	TRFFGQDGDA	APALSHYALC	RYAEWEERIS	AWQSPVLDRL	SLPAWYKSAL
490	500	510	520	530	540
FNELYFLADG	GTWVLEVLED	SLPEELGRNM	CHLRPTLIRDY	GRFGYLEGQE	YRMYNTYDVH
550	560	570	580	590	600
FYASFALIML	WPKLELSSLQY	DMALATLRED	LTRRRYLMMSG	VMAPVKRRNV	IPHDIGDPDD
610	620	630	640	650	660
EPWLRLNAYL	IHDADWKDL	NLKFLQVYR	DYLTGDQNF	LKDMWPVCLA	VMESEMKFDFK

670	680	690	700	710	720
DHDGLIENGG	YADQTYDGWV	TTGPSAYCGG	LWLAAAVAMMV	QMAALCGAQD	IQDKFSSILS
730	740	750	760	770	780
RGQEAYERLL	WNGRAYNYDS	SSRPQSRSVM	SDQCAGQWFL	KACGLGEGDT	EVFPTQHVVR
790	800	810	820	830	840
ALQTIFELNV	QAFAGGAMGA	VNGMQPHGVP	DKSSVQSDEV	WVGVVYGLAA	TMIQEGLTWE
850	860	870	880	890	900
GFQTAEGCYR	TVWERLGLAF	QTPEAYCQQR	VFRSLAYMRP	LSIWAMQLAL	QQQQHKKASW
910	920				
PKVKQGTGLR	TGPMFGPKEA	MANLSPE	(SEQ ID NO: 1)		

[0045] В альтернативных воплощениях GBA2 человека может иметь нуклеиновокислотную последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

[0046] В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут ингибировать активность GBA2, например способность ингибировать отщепление глюкозы от глюкозилцерамида или способность ингибировать отщепление глюкозы от подходящей молекулы-субстрата, такой как, например, 4-метилумбеллиферон- β -D-глюкопиранозид. “Ингибировать”, “ингибирование” или “ингибирующий” означает снижение активности GBA2 на любое значение от примерно 10% до примерно 90%, или на любое значение от примерно 30% до примерно 60%, или на примерно 100%, или снижение примерно 1-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное или более по сравнению с эталонным образцом или соединением или по сравнению с GBA2 дикого типа. Следует понимать, что ингибирование не требует полного ингибирования. В некоторых воплощениях ингибирование может быть временным, например в течение периода времени 5 мин-60 мин, 1 ч-5 ч, 1 ч-12 ч, 1 ч-24 ч, 24 ч-48 ч, 1 сутки-2 суток, 1 сутки-5 суток, 1 сутки-7 суток, 1 сутки-14 суток, 1 сутки-28 суток или любого конкретного времени в пределах этих диапазонов, такого как 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 25 мин, 30 мин, 60 мин, 1,5 ч, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч, 18 ч, 19 ч, 20 ч, 21 ч, 22 ч, 23 ч, 24 ч, 1,5 суток, 2 суток, 2,5 суток, 3 суток, 3,5 суток, 4 суток, 4,5 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток. В некоторых воплощениях ингибирование может быть локализованным. Например, одно или более соединений по изобретению могут ингибировать GBA2 в конкретном клеточном компартменте, таком как эндоплазмический ретикулум (ER) или аппарат Гольджи (Golgi); или одно или более

соединений по изобретению могут ингибировать GBA2 в ткани конкретного типа, такой как головной мозг или печень.

[0047] В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать GBA2. В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать активный сайт GBA2. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению, которые специфически связывают активный сайт GBA2, могут также ингибировать активность GBA2. В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать нелизосомальную глюкозилцерамидазу (GBA2) человека по сравнению с лизосомальной глюкозилцерамидазой (GCаза) человека и/или цитозольной глюкозилцерамидазой (GBA3) человека. В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать нелизосомальную глюкозилцерамидазу (GBA2) человека по сравнению с глюкозилцерамидсинтазой (GCS) человека. В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать нелизосомальную глюкозилцерамидазу (GBA2) человека по сравнению с интестинальной альфа-глюкозидазой, где интестинальная альфа-глюкозидаза может представлять собой сахаразу-изомальтазу или мальтазу-глюкоамилазу. Под “специфически связывает” подразумевается соединение, которое связывает GBA2, но по существу не связывает другие молекулы в образце, такие как лактаза, сахараза, мальтаза, изомальтаза, сахараза-изомальтаза, глюкоамилаза, мальтаза-глюкоамилаза, глюкозилцерамидсинтаза, альфа-глюкозидаза II, ER альфа-глюкозидаза, интестинальная альфа-глюкозидаза, гликогенфосфорилаза, кислая альфа-глюкозидаза, бета-гексозаминидаза, O-GlcNAказа, GCаза или GBA3. Под “по существу не связывает” подразумевается специфичность связывания в диапазоне от примерно 5-кратной до примерно 100000-кратной, или от примерно 10-кратной до примерно 100000-кратной, или в диапазоне от примерно 100-кратной до примерно 100000-кратной, или в диапазоне примерно от 1000-кратной до примерно 100000-кратной, или по меньшей мере примерно 5-кратная, 10-кратная, 20-кратная, 50-кратная, 100-кратная, 200-кратная, 500-кратная, 1000-кратная, 1500-кратная, 2000-кратная, 2500-кратная, 3000-кратная, 3500-кратная, 4000-кратная, 4500-кратная, 5000-кратная, 6000-кратная, 7000-кратная, 10000-кратная, 25000-кратная, 50000-кратная, 75000-кратная или любое значение в пределах или около описанного диапазона, где “специфичность связывания” означает соотношение соответствующих констант связывания, то есть $K_i(\text{другая молекула})/K_i(\text{GBA2})$, или соотношение соответствующих значений

IC_{50} , то есть IC_{50} (другая молекула)/ IC_{50} (GBA2). Примеры соединений, которые демонстрируют повышенную специфичность связывания, включают, без ограничения, соединения Примеров 4, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 311, 312, 313 или 314. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут проявлять повышенную специфичность связывания или повышенную селективность по сравнению с подходящим эталонным соединением, таким как, например, (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат) или (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648). В некоторых воплощениях “повышенная специфичность связывания” или “повышенная селективность” означает увеличение измеренной специфичности связывания (как определено выше) на любое значение между примерно 10% и примерно 100% или любое целочисленное значение между примерно 10% и примерно 100%, например примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более 100%, или увеличение от примерно в 1 раз до примерно в 100000 раз, или от примерно в 5 раз до примерно в 100000 раз, или от примерно в 10 раз до примерно в 100000 раз, или в диапазоне от примерно в 100 раз до примерно в 100000 раз, или в диапазоне от примерно в 1000 раз до примерно в 100000 раз, или по меньшей мере от примерно в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз, в 40 раз, в 50 раз, в 100 раз, в 150 раз, в 200 раз, в 250 раз, в 300 раз, в 350 раз, в 400 раз, в 450 раз, в 500 раз, в 1000 раз, в 1500 раз, в 2000 раз, в 2500 раз, в 3000 раз, в 3500 раз, в 4000 раз, в 4500 раз, в 5000 раз, в 6000 раз, в 7000 раз, в 10000 раз, в 25000 раз, в 50000 раз, в 75000 раз, в 100000 раз, или любое значение в пределах или около описанного диапазона или более по сравнению с подходящим эталонным соединением.

[0048] В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать человеческую нелизосомальную глюкозилицерамиду (GBA2) по сравнению с крысиной интестинальной альфа-глюкозидазой, где крысиная интестинальная альфа-глюкозидаза может представлять собой сахаразу-изомальтазу или мальтазу-глюкоамилазу. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению по существу не могут ингибировать крысиную интестинальную альфа-глюкозидазу по сравнению с подходящим эталонным соединением, таким как, например, (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат) или (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол

(AMP-DNM, Genz-529648). В некоторых воплощениях “по существу не ингибировать” означает, что процент ингибиования составляет менее примерно 30% в анализе, описанном ниже для ингибиования крысиной интестинальной глюкозидазы. В некоторых воплощениях “по существу не ингибировать” означает, что процент ингибиования составляет менее примерно 20% в анализе, описанном для ингибиования крысиной интестинальной глюкозидазы. В некоторых воплощениях “по существу не ингибировать” означает, что процент ингибиования составляет менее примерно 10% в анализе, описанном для ингибиования крысиной интестинальной глюкозидазы.

[0049] В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут ингибировать отщепление глюкозы от глюкозилцерамида ферментом GBA2. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут ингибировать агрегацию белка альфа-синуклеин и/или ингибировать образование телец Леви. “Ингибировать,” “ингибиование” или “ингибирующий” означает снижение на любое значение от примерно 10% до примерно 90%, или любое значение от примерно 30% до примерно 60%, или выше примерно 100%, или снижение примерно в 1 раз, в 2 раза, в 5 раз, в 10 раз или более по сравнению с эталонным образцом или соединением или по сравнению с GBA2 дикого типа. Следует понимать, что ингибиование не требует полного ингибиования. В некоторых воплощениях ингибиование может быть временным.

[0050] В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут снижать воспаление в ЦНС. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут снижать агрегацию альфа-синуклеина и/или образование телец Леви. “Снижение” или “снижать” означает снижать на любое значение от примерно 5% до примерно 90%, или на любое значение от примерно 30% до примерно 60%, или на значение свыше примерно 100%, или снижать примерно в 1 раз, в 2 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 25 раз, в 50 раз, в 100 раз или более по сравнению с эталонным образцом или соединением.

[0051] В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни глюкозилцерамида. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни гликосфинголипидов. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни ганглиозида GM1. Под “повышением”, или “усилением,” или “увеличением” подразумевается увеличение на

любое значение от примерно 5% до примерно 90%, или на любое значение от примерно 30% до примерно 60%, или на значение свыше примерно 100%, или увеличение примерно в 1 раз, в 2 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 25 раз, в 50 раз, в 100 раз или более по сравнению с эталонным образцом. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут повышать уровни глюкозилцерамида, и/или уровни гликосфинголипидов, и/или уровни ганглиозида GM1 в головном мозге.

[0052] В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни активности GCазы и/или уровни белка GCазы *in vivo* и могут быть эффективными в лечении состояний, которые требуют усиления активности GCазы или отвечают на усиление активности GCазы. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни активности GCазы и/или уровни белка GCазы *in vivo* специфически посредством взаимодействия с GBA2 и могут быть эффективными в лечении состояний, которые требуют усиления активности GCазы или отвечают на усиление активности GCазы. Под “повышением”, или “усилением,” или “увеличением” подразумевается увеличение на любое значение от примерно 5% до примерно 100%, или на любое значение от примерно 30% до примерно 60%, или на значение свыше примерно 100%, или увеличение примерно в 1 раз, в 2 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 15 раз, в 25 раз, в 50 раз, в 100 раз или более по сравнению с эталонным образцом или соединением или по сравнению с GCазой дикого типа или мутантной формой GCазы.

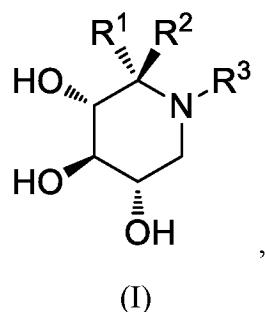
[0053] В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут проявлять повышенную проницаемость. Проницаемость может быть оценена с использованием различных стандартных экспериментальных методов, включая, без ограничения, перфузию *in situ*, тканевую диффузию *ex vivo*, клеточные монослои *in vitro* (например, клетки Caco-2 (клетки колоректальной аденокарциномы человека), клетки MDCK (клетки почки собак Мадин-Дарби), клетки LLC-PK1 (линия эпителиальных почечных клеток свиньи)) и искусственные клеточные мембранны (например, анализ PAMPA (анализ проницаемости искусственной мембраны)); подходящие методы для измерения эффективной проницаемости (P_{eff}) или кажущейся проницаемости (P_{app}) рассматриваются, например, в Volpe, *The AAPS Journal*, 2010, 12(4), 670-678. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут демонстрировать повышенную проницаемость при тестировании в одном или более этих анализах для определения P_{eff} или P_{app} . В некоторых воплощениях соединение, которое проявляет повышенную проницаемость, может проявлять большее пероральное

всасывание. В некоторых воплощениях соединение, которое проявляет повышенную проницаемость, может проявлять большее проникновение в головной мозг при введении *in vivo*. В некоторых воплощениях соединение, которое проявляет повышенную проницаемость, может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В некоторых воплощениях соединение, которое проявляет повышенную проницаемость, может демонстрировать более высокое соотношение концентраций в головном мозге/в плазме крови при введении *in vivo*. В некоторых воплощениях “повышенная проницаемость” означает увеличение измеренной P_{eff} или P_{app} на любое значение от примерно 10% до примерно 100%, или любое цельночисленное значение от примерно 10% до примерно 100%, например примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или выше 100%, или увеличение примерно в 1 раз, в 2 раза или в 3 раза или более по сравнению с подходящим эталонным соединением, таким как, например, (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат) или (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648). В некоторых воплощениях “повышенная проницаемость” означает измеримое значение P_{app} (т.е. значение больше нуля) в подходящем анализе для измерения P_{app} с использованием клеточных монослоев *in vitro*. В некоторых воплощениях “повышенная проницаемость” означает значение P_{app} более чем 2×10^{-6} см/с в подходящем анализе для измерения P_{app} с использованием клеточных монослоев *in vitro*. В альтернативных воплощениях “повышенная проницаемость” означает значение P_{app} в диапазоне от 2×10^{-6} см/с до 40×10^{-6} см/с в подходящем анализе для измерения P_{app} с использованием клеточных монослоев *in vitro*. В некоторых воплощениях “более высокая концентрация в головном мозге” означает увеличение измеренной концентрации в головном мозге при введении соединения *in vivo* на любое значение от примерно 10% до примерно 100%, или любое цельночисленное значение от примерно 10% до примерно 100%, например примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или выше 100%, или увеличение примерно в 1 раз, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз, в 40 раз или в 50 раз или более по сравнению с подходящим эталонным соединением, таким как, например, (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат) или (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648).

[0054] “Эталонное соединение” или “контроль” может представлять собой

углеводный миметик иминосахар, описанный в литературе, который является ингибитором GBA2. Примеры эталонных соединений или контролей, которые являются ингибиторами GBA2, включают, без ограничения, (2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат) и (2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648).²⁶

[0055] В некоторых воплощениях согласно изобретению предложены соединения, описанные в общем формулой (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), и их соли, пролекарства и энантиомерные формы:



(I)

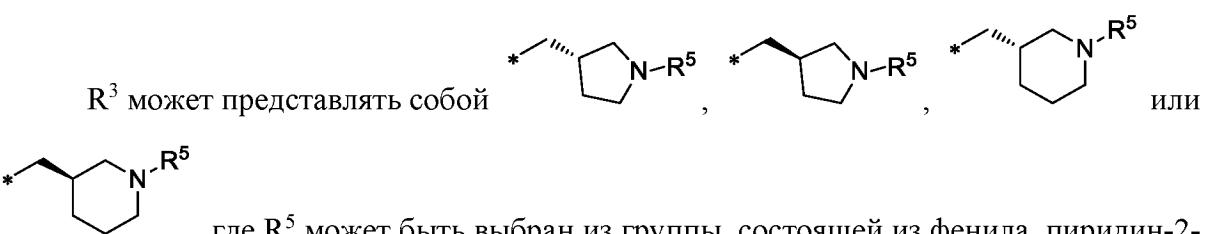
как изложено для формулы (I): R¹ может представлять собой H, и R² может представлять собой CH₂OH; или R¹ может представлять собой CH₂OH, и R² может представлять собой H; и

R³ может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1 или 2, и R⁴ может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронфталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил, или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-5алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или

R³ может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-

ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R³ может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или циклопентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



, где R⁵ может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил, или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил, или (S)-2-фенилпропил.

[0056] В некоторых воплощениях R¹, как изложено для формулы (I), может представлять собой H, и R² может представлять собой CH₂OH. В некоторых воплощениях R¹ может представлять собой CH₂OH, и R² может представлять собой H.

[0057] В некоторых воплощениях R³, как изложено для формулы (I), может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1 или 2, и R⁴ может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-

2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил, или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или R³ может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или R³ может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃;

или R³ может представлять собой

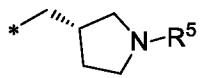
, где R⁵ может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиrimидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃, при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R²

представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил, или (S)-2-фенилпропил.

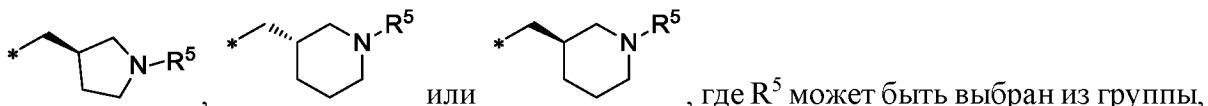
[0058] В некоторых воплощениях R³ может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1 или 2, и R⁴ может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃, при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

[0059] В некоторых воплощениях R³ может представлять собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2H-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃, при условии, что R³ не представляет собой фенилэтил.

[0060] В некоторых воплощениях R³ может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-7циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или циклопентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃.



[0061] В некоторых воплощениях R^3 может представлять собой



, где R^5 может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, OCF₃ и/или CF₃.

[0062] В некоторых воплощениях R^1 может представлять собой H; R^2 может представлять собой CH₂OH; и R^3 может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1, и R^4 может представлять собой циклогексил или 1-фенилпиперидин-4-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃, при условии, что R^3 не представляет собой циклогексилметил.

[0063] В некоторых воплощениях R^1 может представлять собой CH₂OH; R^2 может представлять собой H; и R^3 может представлять собой (CH₂)_nR⁴, где n может быть равно 1, и R^4 может представлять собой циклогексил или 1-фенилпиперидин-4-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃.

[0064] В некоторых воплощениях R^1 может представлять собой H; R^2 может представлять собой CH₂OH; и R^3 может представлять собой (4,4-диметилциклогексил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил, (4,4-дихлорциклогексил)метил, (4-этилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил, 4-(*трет*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*трет*-бутилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*трет*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(трифторметилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-илциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-илциклогексил)метил, ((*транс*)-3-(трифторметилциклогексил)метил, ((*цик*)-3-(трифторметилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-

метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1*s*,4*S*)-4-циклогексил)метил, ((1*r*,4*R*)-4-циклогексил)метил, (4-фенилциклогексил)метил, (спиро[2.5]октан-6-ил)метил, (спиро[3.5]нонан-7-ил)метил, (спиро[4.5]декан-8-ил)метил, 2-(4,4-дифторциклогексил)этил, 2-((1*s*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-((1*r*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-(адамантан-1-ил)этил, 2-метилфенетил, 2-метоксифенетил, 2-фторфенетил, 2-хлорфенетил, 2,3-дифторфенетил, 2,4-дифторфенетил, 2,5-дифторфенетил, 3,4-дифторфенетил, 2-фтор-4-метоксифенетил, 3-хлор-2-фторфенетил, 4-хлор-2-фторфенетил, 5-хлор-2-фторфенетил, 2,6-дифторфенетил, 3-хлор-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-изопропилфенетил, 2,6-дифтор-3-изопропилфенетил, 4-циклогексил-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-морфолинофенетил, 4-бутокси-2,6-дифторфенетил, 4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил, 4-феноксифенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил, (R)-2-фенилпропил, (S)-2-фенилпропил, 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил, 2-(тиофен-2-ил)этил, 2-(тиофен-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 3-(2-фторфенил)пропил, 3-(4-фторфенил)пропил, 3-(тиофен-2-ил)пропил, 3-(тиофен-3-ил)пропил, (1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, 2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил, (1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил, (1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил, (1-бутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3,3-диметилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-цикlopентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*s*,4*s*)-4-(*трет*-бутил)-циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*r*,4*r*)-4-(*трет*-бутил)-циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-метоксициклогексанкарбонил)-

пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-(трифторметил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-бензоилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(тиофен-3-карбонил)-пиперидин-4-ил)метил, ((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил, (1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метил, (2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил, (1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамотиоил)-пиперидин-4-ил)метил, (1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил, ((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортто*-толил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пирамидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, (S)-(1-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортто*-толил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 3-фторфенетил, 4-фторфенетил, 3,4-дихлорфенетил, 3-(трифторметил)фенетил, 4-(трифторметил)фенетил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, 4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, или ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил.

[0065] В некоторых воплощениях R¹ может представлять собой CH₂OH; R² может представлять собой H; и R³ может представлять собой циклогексилметил, (4,4-диметилциклогексил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил, (4,4-дихлорциклогексил)метил, (4-этилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил, 4-(*m*рет-бутил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*m*рет-бутил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*m*рет-бутил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((*транс*)-3-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-цикlopропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-цикlopропилциклогексил)метил, (4-фенилциклогексил)метил, (спиро[2.5]октан-6-ил)метил, (спиро[3.5]нонан-7-ил)метил, (спиро[4.5]декан-8-ил)метил, 2-циклогексилэтил, 2-(4,4-дифторциклогексил)этил, 2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-(адамантан-1-ил)этил, 3-циклогексилпропил, 2-метилфенетил, 2-метоксифенетил, 2-фторфенетил, 2-хлорфенетил, 2,3-дифторфенетил, 2,4-дифторфенетил, 2,5-дифторфенетил, 3,4-дифторфенетил, 2-фтор-4-метоксифенетил, 3-хлор-2-фторфенетил, 4-хлор-2-фторфенетил, 5-хлор-2-фторфенетил, 2,6-дифторфенетил, 3-хлор-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-изопропилфенетил, 2,6-дифтор-3-изопропилфенетил, 4-цикlopропил-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-морфолинофенетил, 4-бутокси-2,6-дифторфенетил, 4-(цикlopропилметокси)-2,6-дифторфенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил, 4-феноксифенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил, 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-

(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил, 2-(тиофен-2-ил)этил, 2-(тиофен-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 3-(2-фторфенил)пропил, 3-(4-фторфенил)пропил, 3-(тиофен-2-ил)пропил, 3-(тиофен-3-ил)пропил, (1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, 2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил, (1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил, (1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил, (1-бутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3,3-диметилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-цикlopентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(цикlopропанкарбонил)-пиперидин-4-ил)метил, (1-(цикlobутанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(цикlopентанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*s*,4*s*)-4-(*трем*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*r*,4*r*)-4-(*трем*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-метоксициклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(трифторметил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-бензоилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фенилацетил)-пиперидин-4-ил)метил, (1-(тиофен-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил, ((5*S*,8*s*)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил, (1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил)метил, (2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил, (1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*S*,2*R*)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил, ((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*орт*-толил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)-фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил

ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, (S)-(1-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортотолил*)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 3-фторфенетил, 4-фторфенетил, 3,4-дихлорфенетил, 3-(трифторметил)фенетил, 4-(трифторметил)фенетил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, 4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, 4-бутоксиленетил, ((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, или ((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил.

[0066] В некоторых воплощениях R¹ может представлять собой H; R² может представлять собой CH₂OH; и R³ может представлять собой 2-фторфенетил, 3-фторфенетил, 4-фторфенетил, 2,6-дифторфенетил, 3-(трифторметил)фенетил, 4-(трифторметил)фенетил, (R)-2-фенилпропил, (S)-2-фенилпропил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 2-(тиофен-2-ил)этил, или 2-(тиофен-3-ил)этил.

[0067] В некоторых воплощениях R¹ может представлять собой CH₂OH; R² может представлять собой OH; и R³ может представлять собой циклогексилметил, ((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, (2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, 2-фторфенетил, 3-хлор-2-фторфенетил, 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2,6-дифтор-4-

(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил, 4-бутоксиленетил, 4-бутокси-2,6-дифторфенетил, (1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((1s,4R)-4-(дифторметил)-циклогексил)метил, ((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, или ((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил.

[0068] В конкретных воплощениях изобретения соединения формулы (I) включают соединения, представленные в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	Название	Структура
1	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
2	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
3	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
4	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
5	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
6	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
7	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
8	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
9	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
10	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
11	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
12	(2S,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
13	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)-циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
14	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
15	(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
16	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
17	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
18	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
19	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
20	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
21	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
22	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
23	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
24	(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
25	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
26	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
27	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
28	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
29	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
30	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
31	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
32	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
33	(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-диметилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
34	(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
35	(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-дихлорциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
36	(2R,3R,4R,5S)-1-((4-этилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
37	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
38	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)-метил)пиперидин-3,4,5-триол	
39	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)-метил)пиперидин-3,4,5-триол	
40	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(m-бутилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
41	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(m-бутилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
42	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
43	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)-циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
44	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
45	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
46	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)-метил)пиперидин-3,4,5-триол	
47	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)-метил)пиперидин-3,4,5-триол	
48	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
49	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
50	(2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
51	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-фенилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
52	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[2.5]октан-6-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
53	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[3.5]нонан-7-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
54	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
55	(2R,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
56	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидронофталин-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
57	(2R,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

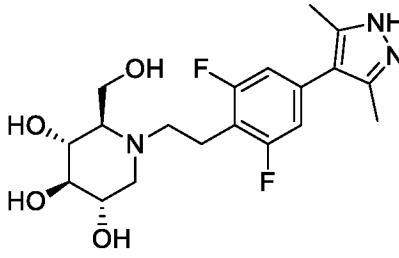
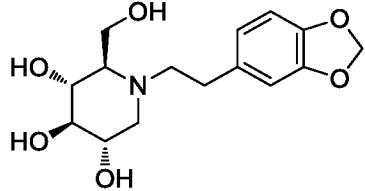
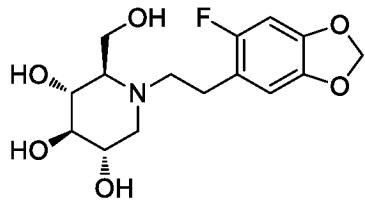
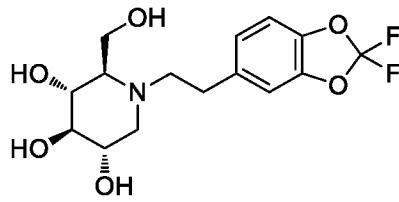
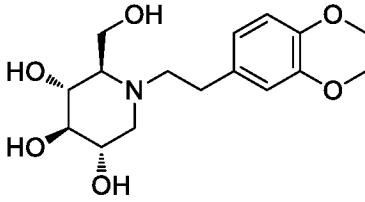
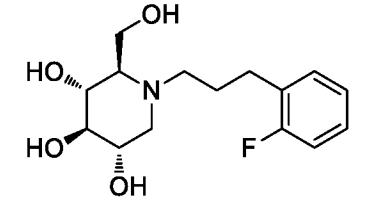
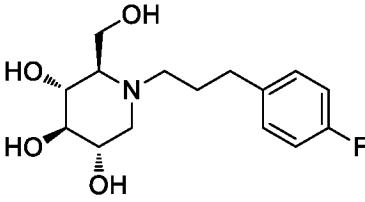
Пример	Название	Структура
58	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
59	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1s,4S)-4-(трифторметил)-циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
60	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1r,4R)-4-(трифторметил)-циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
61	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
62	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
63	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
64	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-хлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
65	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,3-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
66	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
67	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,5-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
68	(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
69	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-фтор-4-метоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
70	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
71	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
72	(2R,3R,4R,5S)-1-(5-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
73	(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-дихлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
74	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
75	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
76	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-изопропилфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
77	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-3-изопропилфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
78	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-циклогексил-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
79	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
80	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
81	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
82	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
83	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
84	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
85	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
86	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
87	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
88	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
89	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-феноксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
90	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
91	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
92	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
93	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
94	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
95	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
96	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
97	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
98	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
99	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
100	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
101	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
102	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
103	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
104	(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
105	(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
106	(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
107	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
108	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
109	(2R,3R,4R,5S)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
110	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
111	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
112	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
113	2-метил-1-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	
114	2,2-диметил-1-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	

Пример	Название	Структура
115	1-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
116	3-метил-1-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
117	3,3-диметил-1-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
118	2-цикlopентил-1-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
119	циклогексил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
120	циклогексил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
121	циклогексил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
122	циклогексил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	

Пример	Название	Структура
123	((1 <i>s</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>трет</i> -бутилциклогексил)(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
124	((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>трет</i> -бутилциклогексил)(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
125	(4-метоксициклогексил)(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
126	(4-(трифторметилциклогексил)(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
127	фенил(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
128	(3-(трифторметил)фенил)(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
129	2-фенил-1-(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
130	тиофен-3-ил(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	

Пример	Название	Структура
131	N-циклогексил-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид	
132	N-циклогексил-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид	
133	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
134	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
135	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(ортo-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
136	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
137	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
138	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
139	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
140	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
141	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
142	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
143	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
144	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-метилипиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
145	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
146	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
147	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
148	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
149	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
150	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
151	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
152	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
153	(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
154	(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон	
155	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
156	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
157	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
158	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
159	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
160	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(<i>ортто</i> -толил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
161	(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
162	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
163	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
164	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
165	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
166	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
167	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
168	(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
169	(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
170	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
171	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
172	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
173	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
174	(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-диметилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
175	(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
176	(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-дихлорциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
177	(2S,3R,4R,5S)-1-((4-этилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
178	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
179	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
180	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
181	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(<i>m</i> -пред-бутил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
182	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(<i>m</i> -пред-бутил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
183	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)-циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
184	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
185	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
186	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
187	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
188	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-циклогексилциспентенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
189	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-циклогексилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
190	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-фенилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
191	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[2.5]октан-6-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
192	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[3.5]нонан-7-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
193	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
194	(2S,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
195	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
196	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
197	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
198	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
199	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
200	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
201	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
202	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
203	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
204	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
205	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
206	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
207	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-хлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
208	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
209	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,3-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
210	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
211	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,5-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
212	(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
213	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фтор-4-метоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
214	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
215	(2S,3R,4R,5S)-1-(5-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
216	(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-дихлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
217	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
218	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
219	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-изопропилфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
220	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-3-изопропилфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
221	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-циклогексил-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
222	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
223	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
224	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
225	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
226	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
227	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
228	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
229	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
230	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
231	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-феноксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
232	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
233	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
234	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
235	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
236	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
237	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
238	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
239	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
240	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
241	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
242	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
243	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
244	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
245	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
246	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
247	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
248	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
249	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
250	(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
251	(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
252	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
253	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
254	(2S,3R,4R,5S)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
255	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
256	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
257	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
258	2-метил-1-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	
259	2,2-диметил-1-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	
260	1-(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	

Пример	Название	Структура
261	3-метил-1-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
262	3,3-диметил-1-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
263	2-цикlopентил-1-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
264	циклогорил(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
265	циклобутил(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
266	цикlopентил(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
267	циклогексил(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
268	((1s,4S)-4-(<i>трет</i> -бутилциклогексил)(4-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	

Пример	Название	Структура
269	((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>трем</i> -бутилциклогексил)(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
270	(4-метоксициклогексил)(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
271	(4-(трифторметилциклогексил)(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
272	фенил(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
273	(3-(трифторметил)фенил)(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
274	2-фенил-1-(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
275	тиофен-3-ил(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
276	N-циклогексил-4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид	

Пример	Название	Структура
277	N-циклогексил-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид	
278	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
279	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
280	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(орт-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
281	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
282	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
283	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
284	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
285	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
286	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
287	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
288	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-метилипиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
289	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
290	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

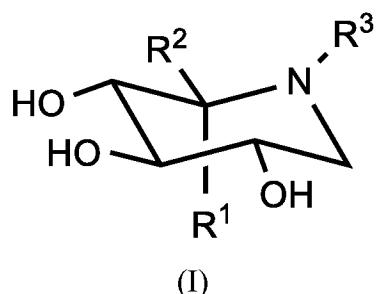
Пример	Название	Структура
291	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
292	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
293	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
294	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
295	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
296	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
297	(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон	

Пример	Название	Структура
298	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
299	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
300	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
301	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(ортo-толиол)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
302	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
303	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
304	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
305	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
306	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
307	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
308	(2S,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
309	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
310	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
311	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
312	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
313	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
314	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

[0069] Как будет понятно специалисту в данной области, вышеуказанная формула (I) может быть альтернативно представлена также следующим образом:



[0070] В альтернативном воплощении изобретения одно или более соединений в Таблице 2 специально исключены из соединений, представленных в формуле (I) или любой одной или более формулах (Ia)-(Iv).

Таблица 2

Соединение	Название	Структура
A	(2R,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	

Соединение	Название	Структура
B	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
C	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
D	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-фенетилпиперидин-3,4,5-триол	
E	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
F	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-фенилбутил)пиперидин-3,4,5-триол	
G	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(2-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
H	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(3-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
I	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(4-пропоксифенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	

Соединение	Название	Структура
J	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-фенетилпиперидин-3,4,5-триол	
K	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
L	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
M	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	

[0071] Используемые в данном документе формы единственного числа включают в себя определяемые объекты во множественном числе, если контекст четко не диктует иное. Например, “соединение” относится к одному или более таким соединениям, а “фермент” включает в себя конкретный фермент, а также другие его эквиваленты-члены семейства, известные специалистам в данной области.

[0072] По всему тексту этой заявки предполагается, что термин “соединение” или “соединения” относится к соединениям, рассматриваемым в данном документе, и охватывает предшественники и производные соединений, включая ацил-защищенные производные, и фармацевтически приемлемые соли соединений, предшественников и производных. Изобретение также охватывает пролекарства соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединения и фармацевтически приемлемый носитель, и фармацевтическая композиции, содержащие пролекарства соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

[0073] Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более дополнительных асимметрических центров помимо тех, которые конкретно указаны в

формуле (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), и поэтому могут существовать в виде единственных энантиомеров, диастереомерных смесей и индивидуальных диастереомеров. Такие дополнительные асимметрические центры могут присутствовать в зависимости от природы различных заместителей на молекуле. Каждый такой дополнительный асимметрический центр независимо будет образовывать два оптических изомера, и предполагается, что все такие возможные оптические изомеры и диастереомеры в смесях и в виде чистых или частично очищенных соединений входят в объем этого изобретения. Любые формулы, структуры или названия соединений, приведенные в этом описании изобретения, в которых не указана конкретная стереохимия дополнительного асимметрического центра, охватывают любые и все существующие изомеры, как описано выше, и их смеси в любой пропорции. Когда конкретно указана стереохимия дополнительного асимметрического центра, тогда это означает, что изобретение охватывает этот конкретный изомер в чистой форме или как часть смеси с другими изомерами в любой пропорции.

[0074] “Алкил” относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, не имеющей ненасыщения и включающей в себя, например, от одного до десяти атомов углерода, а именно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. В альтернативных воплощениях алкильная группа может содержать от одного до восьми атомов углерода, а именно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. В альтернативных воплощениях алкильная группа может содержать от одного до шести атомов углерода, а именно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. В альтернативных воплощениях алкильная группа может содержать от одного до пяти атомов углерода, а именно 1, 2, 3, 4, или 5 атомов углерода. Если в описании изобретения конкретно не указано иное, алкильная группа возможно может быть замещена одним или более заместителями, как описано в данном документе. Если в данном документе конкретно не указано иное, то понятно, что замещение может иметь место по любому атому углерода алкильной группы.

[0075] “Циклоалкил” относится к стабильной одновалентной моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной группе, состоящей только из атомов углерода и водорода, имеющей, например, от 3 до 15 атомов углерода, и которая является насыщенной и присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи. В альтернативных воплощениях циклоалкильная группа может содержать от трех до шести атомов углерода, а именно 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Если в данном документе

конкретно не указано иное, то термин “циклоалкил” охватывает циклоалкильные группы, которые возможно замещены, как описано в данном документе.

[0076] “Алcoxси” относится к группе формулы -OR_a, где каждый R_a независимо представляет собой C₁₋₁₀алкильную, или C₁₋₆алкильную, или C₁₋₅алкильную группу, как описано в данном документе. Алcoxсигруппа(ы) возможно может быть замещена, как описано в данном документе.

[0077] “Возможный” или “возможно” означает, что описанное затем событие и обстоятельства могут происходить, а могут и не происходить, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит один или более раз, и случаи, когда событие или обстоятельство не происходит. Например, “возможно замещенный алкил” означает, что алкильная группа может быть или может не быть замещенной, и что описание включает в себя как замещенные алкильные группы, так и алкильные группы, не имеющие замещения, и что алкильные группы могут быть замещены один или более раз. Примеры возможно замещенных алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и т.д. Примеры подходящих возможных заместителей включают, без ограничения, H, F, Cl, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F и CN.

Терапевтические показания

[0078] Согласно изобретению предложены, в части, способы лечения состояний, которые модулируются, напрямую или не напрямую, ферментом GBA2 или уровнями активности GBA2, например состояния, при которых полезным является ингибирование фермента GBA2 или снижение уровней ферментативной активности GBA2. Такие состояния могут включать, без ограничения, неврологические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), и лизосомные болезни накопления, такие как болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика типа С, муколипидоз типа IV и болезнь Сандроффа, и заболевания печени, такие как неалкогольный стеатогепатит (NASH). Таким образом, одно или более соединений по изобретению можно применять для лечения субъекта, имеющего риск развития или уже имеющего диагноз различных неврологических или других заболеваний. Термин “лечение” в данном документе охватывает лечение, предупреждение и/или ослабление.

[0079] В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут быть также полезны лечении заболеваний или расстройств,

связанных с недостаточностью или сверх-экспрессией GBA2, или накоплением или истощением глюкозилцерамида, или любого заболевания или расстройства, отвечающего на терапию ингибитором гликозидазы или терапию на ингибирование гликозидазы. Такие заболевания и расстройства могут включать, но без ограничения, неврологические заболевания, такие болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз (ALS), лизосомные болезни накопления, такие как болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика типа С, муколипидоз типа IV и болезнь Сандоффа, и заболевания печени, такие неалкогольный стеатогепатит (NASH). Такие заболевания и расстройства также могут включать заболевания или расстройства, связанные с накоплением или недостаточностью фермента глюкозилцерамидсинтаза, или нарушением регуляции метаболизма гликосфинголипидов и/или гомеостаза. Также охвачен способ защиты или лечения клеток-мишеней, экспрессирующих GBA2, нарушение регуляции которых может приводить к заболеванию или патологии.

[0080] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы снижения уровней ферментативной активности GBA2 у субъектов-животных, таких как ветеринарные субъекты и субъекты-люди. Это снижение уровней активности GBA2 может быть полезным для предупреждения или лечения неврологических или нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Гентингтона и амиотрофического латерального склероза (ALS)); обеспечения нейропротективных эффектов; предупреждения повреждения допаминергических нейронов; предупреждения или лечения лизосомных болезней накопления (например, болезни Гоше, болезни Ниманна-Пика типа С, муколипидоза типа IV и болезни Сандоффа); и предупреждения или лечения заболеваний печени (например, неалкогольного стеатогепатита (NASH)).

[0081] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы ингибирования фермента GBA2 у субъектов-животных, таких как ветеринарные субъекты и субъекты-люди.

[0082] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы снижения воспаления ЦНС у субъектов-животных, таких как ветеринарные субъекты и субъекты-люди. Представляющие интерес болезненные состояния могут включать нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз (ALS), при которых нейровоспаление вовлечено в патогенез заболевания. В

некоторых воплощениях соединение по изобретению можно применять для предупреждения, лечения или ослабления нейровоспаления путем снижения уровней ферментативной активности GBA2, тем самым обеспечивая терапевтическую пользу.

[0083] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы ингибирования агрегации белка альфа-синуклеин или ингибирования образования телец Леви у субъектов-животных, таких как ветеринарные субъекты и субъекты-люди. Представляющие интерес болезненные состояния могут включать болезнь Паркинсона и родственные нейродегенеративные синуклеинопатии, при которых аномальная агрегация белка альфа-синуклеин вовлечена в патогенез заболевания. В некоторых воплощениях соединение по изобретению можно применять для блокирования агрегации белка альфа-синуклеин путем снижения уровней ферментативной активности GBA2, тем самым обеспечивая терапевтическую пользу.

[0084] Неврологические заболевания, которые можно лечить соединением по изобретению, включают, без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), боковой амиотрофический склероз с когнитивным нарушением (ALSci), зависимость, тревогу, деменцию с аргирофильными зернами, атаксию-телеангидрактию (A-T), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блуита (Bluit), мозжечковую атаксию, болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), синдром хронической усталости, кортико базальную дегенерацию (CBD), деменцию боксеров, деменцию с тельцами Леви (DLB), болезнь Дежерина-Соттаса, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), эпилепсию, эссенциальный тремор (ET), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фибромиалгию, лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17), атаксию Фридрайха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, глаукому, гваделупский паркинсонизм, синдром Гийена-Барре, болезнь Галлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, тип 1), бессонницу, синдром Ламберта-Итона (LEMS), большое депрессивное расстройство (MDD), мигрень, умеренное когнитивное расстройство (MCI), мульти-инфарктную деменцию, множественную системную атрофию (MSA), тяжелую миастению, миотоническую дистрофию (включая типы DM1 и DM2), нейрональный цероидный липофусциноз (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10), невропатию (включая периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит и

диабетическую невропатию), окулофарингеальную мышечную дистрофию, боль, паллидо-пonto-нигральную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-деменция Гуама, болезнь Пика (PiD), пост-энцефалопатический паркинсонизм (PEP), первичный боковой склероз (PLS), прионные заболевания (включая болезнь Крейцфельдта-Якоба (CJD), вариант болезни Крейцфельдта-Якоба (vCJD), фатальную семейную бессонницу и куру), прогрессирующий суперкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), синдром Ричардсона, шизофрению, судорожные припадки, повреждение спинного мозга, спинальную мышечную атрофию (SMA), спиноцеребеллярную атаксию (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28 и 29), инсульт, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию только с клубками, позднюю дискинезию, синдром Туретта (TS), васкулярную деменцию и болезнь Вильсона.

[0085] Лизосомные болезни накопления, которые можно лечить соединением по изобретению, могут включать, без ограничения, болезнь Гоше (включая типы I, II и III), болезнь Ниманна-Пика (включая типы A, B и C), муколипидоз (включая типы I, II, III, IV, VI и VII), церебротендинальный ксантоматоз, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, ганглиозидоз GM1, болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию (MLD), множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Помпе, болезнь Сандоффа и болезнь Тея-Сакса.

[0086] Заболевания печени, которые можно лечить соединением по изобретению, могут включать, без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром Алажиля, связанные с алкоголем заболевания печени, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит, доброкачественные опухоли печени, билиарную артезию, цирроз, синдром Криглера-Найяра, вызванное лекарственными средствами поражение печени (DILI), галактоземию, синдром Жильбера, гемохроматоз, печеночную энцефалопатию, печеночноклеточную карциному (HCC), внутрипеченочный холестаз беременных (ICP), дефицит лизосомной кислой липазы (LAL-D), кисты печени, рак печени, желтуху новорожденных, первичный билиарный холангит (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), синдром Рея, болезнь накопления гликогена типа I или вирусный гепатит (включая типы A, B, C, D и E).

[0087] В некоторых воплощениях соединение по изобретению может быть полезным в лечении расстройства, в которое вовлечена регуляция уровней ферментативной активности GBA2, или любого состояния, которое описано в данном

документе.

[0088] Другими состояниями, которые можно лечить с использованием одного или более соединений по изобретению, являются состояния, которые вызваны, обусловлены воздействием или любым другим образом коррелируются с уровнями ферментативной активности GBA2. Ожидается, что одно или более соединений по данному изобретению могут быть полезны для лечения таких состояний и, в частности, но без ограничения, болезни Паркинсона, нейронального цероидного липофусциноза (болезни Баттена), болезни Гоше, болезни Ниманна-Пика типа С, муколипидоза типа IV и болезни Сандроффа.

Фармацевтические и ветеринарные композиции, дозировки и введение

[0089] Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, или для применения согласно изобретению, рассматриваются как входящие в объем изобретения. В некоторых воплощениях предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv).

[0090] Соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), и их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, сольваты или производные могут быть полезными, поскольку они могут иметь фармакологическую активность у животных, включая людей. В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут быть стабильными в плазме крови при введении субъекту, такому как человек.

[0091] Как правило, соединение по изобретению можно вводить нуждающемуся в этом субъекту, или путем контактирования клетки или образца, например, с фармацевтической композицией, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv).

[0092] В некоторых воплощениях соединение по изобретению, или для применения согласно изобретению, может быть предоставлено в комбинации с любыми другими активными агентами или фармацевтическими композициями, когда такая комбинированная терапия может быть полезной для ингибирования уровней активности GBA2, например для лечения неврологических заболеваний, или лизосомных болезней накопления, или заболеваний печени, или любого состояния, описанного в данном документе. В некоторых воплощениях соединение по изобретению, или для применения согласно изобретению, может быть предоставлено в комбинации с одним или более агентами, полезными в предупреждении или лечении болезни Паркинсона. Примеры

таких агентов могут включать, без ограничения:

- Леводопу (L-DOPA);
- Периферический ингибитор DOPA-декарбоксилазы (DDCI), такой как карбидопа (Lodosyn®);
- Объединенные карбидопа/леводопа (Kinson®, Sinemet®, Parcopa®, Atamet®);
- Объединенные карбидопа/леводопа/энтакапон (Stalevo®);
- Амантадин (Symmetrel®);
- Агонисты допамина, такие как бромкриптин (Cycloset®, Parlodel®), перголид (Permax®), прамипексол (Mirapexin®, Sifrol®, Mirapex®), ропинирол (Roniprol®, Adartrel®, Requip®), пиребидил (Trivastal Retard®, Trastal®, Trivastan®, Clarium®, Pronoran®), каберголин (Cabaser®, Dostinex®), апоморфин (Ixense®, Spontane®, Uprima®, Apokyn®), Lisuride® (Dopergin®, Proclacam®, Revanil®), ротиготин (Neupro®), Ciladopa® (AY-27,110), Dihydrexidine® (DAR-0100), Dinapsoline®, Doxanthrine®, эпикриптин (бета-дигидроэргокриптин), N-*n*-пропилнорапоморфин (NPA), квинаголид (Norprolac®), Roxindol® (EMD-49,980), Sumanirole® (PNU-95,666), пардопрунокс, аплиндор и т.д.;
- Ингибиторы моноаминооксидазы-В (MAO-B), такие как селегилин (Anipryl®, L-Deprenyl®, Eldepryl®, Emsam®, Zelapar®), расагилин (Azilect®, AGN 1135), сафинамид и т.д.;
- Антихолинергические средства, такие как бензатропин (бензтропин, Cogentin®), дифенгидрамин (Benadryl®, Dimedrol®, Daedalon®, Nytol®), орфенадрин (Norflex®, Mephenamin®, Disipal®, Banflex®, Flexon®, Biorphen®, Brocasipal®, Dolan®, Norgesic®, OrfenAce®), тригексифенидил (Artane®, Apo-trihex®, Parkin®, Pacitane®, бензгексол, тригекс) и т.д.;
- Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как энтакапон (COMTAn®), толкапон (Tasmar®), нитекапон, небикапон и т.д.;
- Антагонисты рецептора аденоцина A_{2A}, такие как истрадефиллин (KW-6002), преладенант, фипамезол (JP-1730), SCH-420814, ВПА-014, Lu AA4707 и т.д.;
- Модуляторы метаботропного глутаматного рецептора 5 (mgluR5), такие как дипраглурант и т.д.;
- Антагонисты рецептора AMPA, такие как перампанел (Fuscompa®) и т.д.;
- Противосудорожные средства, такие как зонисамид (Tremode®) и т.д.;
- Агонисты никотиновых рецепторов ацетилхолина (nAChR), такие как никотин,

ABT-418, WAY-317,538 (SEN-12333), EVP-6124, MEM 3454, нефирацетам и т.д.

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEIs), такие как Aricept® (Donepezil), Exelon® (ривастигмин), Razadyne® (Razadyne ER®, Reminyl®, Nivalin®, галантамин), Cognex® (такрин), гиперзин А, фенсерпин, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), занапезил (TAK0147), ганстигмин, NP7557 и т.д.;
- Атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин и т.д.; или
- Модафинил (Alertec®, Modavigil®, Provigil®).

[0093] Следует понимать, что комбинация соединений по изобретению, или для применения согласно изобретению, с агентами, полезными для лечения болезни Паркинсона, не ограничиваются примерами, приведенными в данном документе, но может включать в себя комбинацию с любым агентом, полезным для лечения болезни Паркинсона. Комбинацию соединений по изобретению, или для применения согласно изобретению, и других агентов, полезных для лечения болезни Паркинсона, можно вводить по отдельности или совместно. Введение одного агента можно осуществлять до, одновременно или после введения другого(их) агента(ов).

[0094] В некоторых воплощениях соединение по изобретению, или для применения согласно изобретению, может быть предоставлено в комбинации с одним или более агентами, полезными в предупреждении или лечении болезни Гоше. Примеры таких агентов могут включать, без ограничения:

- Заместительную терапию рекомбинантным человеческим ферментом GCаза, таким как имиглуцираза (Cerezyme®), авелаглуцираза альфа (VPRIV®), талиглуцираза альфа (Elelyso®) и т.д.;
- Ингибиторы глюкозилцерамидсинтазы, такие как EXEL-0346, Genz-123346, Eliglustat® (Genz-112638) и т.д.;
- Бисфосфонаты, такие как золедронат (Zometa®, Zomera®, Aclasta®, Reclast®), аледронат натрия (Fosamax®), этидронат (Didronel®), клодронат (Bonefos®, Loron®), тилудронат (Skelid®), памидронат (APD®, Aredia®), нериドронат (Nerixia®), олпадронат, ибандронат (Boniva®), ризедронат (Actonel®) и т.д.;
- Противоэпилептические средства, такие как Tegretol® (Carbatrol®, карбамазепин), Zarontin® (этоксуксимид), Felbatol® (фелбамат), Gabitril® (тиагабин), Keppra® (леветирацетам), Lamictal® (ламотриджин), Lyrica® (прегабалин), Neurontin® (габапентин), Dilantin® (фенитоин), Topamax® (топирамат), Trileptal® (окскарбазепин), Depakene® (Depakote®, валпроат, валпроевая кислота), Zonegran® (зонисамид),

Valium® (диазепам), Ativan® (лоразепам) Klonopin® (клоназепам), Fycompa® (перампанел), Oxtellar XR® (оксикарбазепин) и т.д.; или

- Генную терапию.

[0095] Следует понимать, что комбинация соединений по изобретению, или для применения согласно изобретению, с агентами, полезными для лечения болезни Гоше, не ограничена примерами, описанными в данном документе, но может включать комбинацию с любым агентом, полезным для лечения болезни Гоше. Комбинацию соединений по изобретению, или для применения согласно изобретению, с агентами, полезными для лечения болезни Гоше, можно вводить по отдельности или совместно. Введение одного агента можно осуществлять до, одновременно или после введения другого(их) агента(ов).

[0096] В альтернативных воплощениях соединение по изобретению может поставляться в виде “пролекарства” или в защищенных формах, которые высвобождают соединение после введения субъекту. Например, соединение может нести на себе защитную группу, которая отщепляется в результате гидролиза в жидкостях организма, например в кровотоке, высвобождая активное соединение, или окисляется или восстанавливается в жидкостях организма с высвобождением соединения. Соответственно, “пролекарство” означает соединение, которое может превращаться в физиологических условиях или под действием сольволиза в биологически активное соединение по изобретению. Таким образом, термин “пролекарство” относится к метаболическому предшественнику соединения по изобретению, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении нуждающемуся в этом субъекту, но может превращаться *in vivo* в активное соединение по изобретению. Пролекарства обычно быстро трансформируются *in vivo* с образованием родительского соединения по изобретению, например в результате гидролиза в крови. Пролекарственное соединение часто имеет преимущества в растворимости, совместимости с тканями или замедленном высвобождении у субъекта.

[0097] Термин “пролекарство” также означает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение по изобретению *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту. Пролекарства соединения по изобретению могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким способом, чтобы модификации расщеплялись, либо при рутинных манипуляциях, либо *in vivo*, в родительское соединение по изобретению. Пролекарства включают соединения по изобретению, где группа гидрокси, амино или

меркапто связана с любой группой, которая при введении пролекарства соединения по изобретению субъекту-млекопитающему, отщепляется с образованием свободной группы гидрокси, свободной группы амино или свободной группы меркапто соответственно. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта и ацетамидные, формамидные и бензамидные производные функциональных аминогрупп в одном или более соединениях по изобретению и т.п.

[0098] Обсуждение пролекарств можно найти в “Smith and Williams’ Introduction to Principles of Drug Design,” H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; или в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0099] Подходящие пролекарственные формы одного или более соединений по изобретению могут включать воплощения, в которых одна или более OH групп, которые показаны в формуле (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), может быть защищена в виде OC(O)R, где R может представлять собой возможно замещенный C₁-алкил. В этих случаях сложноэфирные группы могут гидролизоваться *in vivo* (например в жидкостях организма), высвобождая OH группы и высвобождая активные соединения. Предпочтительные воплощения пролекарств по изобретению могут включать соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), где одна или более OH групп могут быть защищены ацетатом, например как OC(O)CH₃.

[00100] Соединения по изобретению, или для применения согласно изобретению, могут быть предоставлены сами по себе или в комбинации с другими соединениями в присутствии липосомы, наночастицы, адьюванта или любого фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или эксципиента в форме, подходящей для введения субъекту, такому как млекопитающее, например людям, крупному рогатому скоту, овцам и т.д. Если желательно, лечение соединением по изобретению можно комбинировать с более традиционными и существующими терапиями для терапевтических показаний, описанных в данном документе. Соединения по изобретению можно предоставлять постоянно или периодически. “Постоянное” введение относится к введению соединения(й) в постоянном режиме в отличие от

острого режима, чтобы поддерживать начальный терапевтический эффект (активность) в течение длительного периода времени. “Периодическое” введение представляет собой лечение, которое не проводится непрерывно без перерыва, а имеет циклический характер. Термины “введение,” “вводимый” или “осуществление введения”, использованные в данном документе, следует понимать как означающие предоставление соединения по изобретению субъекту, нуждающемуся в лечении.

[00101] “Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент” может включать, без ограничения, любое вспомогательное вещество, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса и аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, солюбилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который разрешен для применения, например Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США или другим государственным органом, как приемлемый для применения у людей или домашних животных.

[00102] Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. В таких случаях фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут содержать соль такого соединения, предпочтительно физиологически приемлемую соль, которая известна в данной области. В некоторых воплощениях термин “фармацевтически приемлемая соль” в данном документе означает активный ингредиент, представляющий собой соединение формулы I, включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), используемый в форме его соли, особенно если солевая форма придает активному ингредиенту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению со свободной формой активного ингредиента или другой ранее описанной солевой формой.

[00103] “Фармацевтически приемлемая соль” может включать в себя соли присоединения как кислоты, так и основания. “Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты” относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными, и которые могут быть образованы с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифтормукусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пирувиновая кислота, оксалиновая кислота, малеиновая кислота,

малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п.

[00104] “Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания” относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными. Эти соли могут быть получены путем присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, получаемые из неорганических оснований, могут включать, но без ограничения, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительные неорганические соли могут представлять собой соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, получаемые из органических оснований, могут включать, но без ограничения, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокайн, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюказамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями могут быть изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

[00105] Таким образом, термин “фармацевтически приемлемая соль” охватывает все приемлемые соли, включая, но без ограничения, ацетат, лактобионат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бикарбонат, малеат, бисульфат, манделат, битартарат, мезилат, борат, метилбромид, бромид, метилнитрит, кальция эдетат, метилсульфат, камсилат, мукат, карбонат, напсилат, хлорид, нитрат, клавуланат, N-метилглюкамин, цитрат, аммониевую соль, дигидрохлорид, олеат, эдетат, оксалат, эдизилат, памоат (эмбонат), эстолат, пальмитат, эсилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глупепат, полигалактуронат, глюконат, салицилат, глутам, стеарат, гликолиларсанилат, сульфат, гексилрезорсинат, субацетат, гидрадамин, сукцинат, гидробромид, таннат, гидрохлорид, тартрат, гидроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, паноат, валерат и тому подобное.

[00106] Фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению можно применять в виде дозировки для модификации характеристик растворимости или гидролиза или можно применять в композициях длительного высвобождения или пролекарственных композициях. Также фармацевтически приемлемые соли соединения по данному изобретению могут включать в себя те соли, которые образованы с катионами, такими как натрий, калий, алюминий, кальций, литий, магний, цинк, и с основаниями, такими как аммиак, этилендиамин, N-метил-глутамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, хлорпрокайн, диэтаноламин, прокайн, N-бензилфенетил-амин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан и тетраметиламмония гидроксид.

[00107] Фармацевтические композиции типично могут содержать один или более носителей, приемлемых для способа введения препарата, будь то инъекция, ингаляция, местное введение, лаваж или другие способы, подходящие для выбранного лечения. Подходящими носителями могут быть носители, известные в данной области для применения в таких способах введения.

[00108] Подходящие фармацевтические композиции могут быть приготовлены способами, известными в данной области, и режим их введения и дозу определяет практикующий специалист. Для парентерального введения соединение может быть растворено в стерильной воде, или в физиологическом растворе, или в фармацевтически приемлемом носителе, используемом для введения нерастворимых в воде соединений, таком как используемый для витамина K. Для энтерального введения соединение можно вводить в форме таблетки, капсулы или в жидкой форме. Таблетка или капсула может быть покрыта энтеросолюбильной оболочкой или в препаративной форме для длительного высвобождения. Многие подходящие препаративные формы известны, в том числе полимерные или белковые микрочастицы, инкапсулирующие соединение, подлежащее высвобождению, мази, гели, гидрогели или растворы, которые можно использовать местно или локально для введения соединения. Пластырь или имплантат длительного высвобождения может быть использован для обеспечения высвобождения в течение длительного периода времени. Многие методы, известные практикующим специалистам, описаны в *Remington: The Science & Practice of Pharmacy* by Alfonso Gennaro, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000). Композиции для парентерального введения могут содержать, например, эксцизиенты, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрированные нафталины. Биосовместимый, биоразлагаемый, лактидный полимер,

лактидный/гликолидный сополимер или полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые сополимеры могут быть использованы для контролирования высвобождения соединения. Другие потенциально полезные системы парентеральной доставки для модулирующего соединения могут включать частицы этиленвинилацетатного сополимера, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Композиции для ингаляции могут содержать эксципиенты, например лактозу, или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или могут представлять собой масляные растворы для введения в виде назальных капель или в виде геля.

[00109] Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить пероральным или не пероральным путем, например внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, интрацистернальным путем, инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией, трансдермальным или трансмукозальным путем. В некоторых воплощениях соединение или фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением, или для применения в данном изобретении, можно вводить с помощью медицинского устройства или прибора, такого как имплантат, трансплантат, протез, стент и т.д. Могут быть разработаны имплантаты, предназначенные для содержания и высвобождения таких соединений или композиций. Примером будет имплантат, изготовленный из полимерного материала, адаптированный для высвобождения соединения в течение определенного периода времени. Соединение можно вводить само по себе или в виде смеси с фармацевтически приемлемым носителем, например в виде твердых композиций, таких как таблетки, капсулы, гранулы, порошки и т.д.; жидких композиций, таких как сиропы, инъекции и т.д.; инъекций, капель, суппозиториев, пессариев. В некоторых воплощениях соединения или фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением, или для применения в данном изобретении, можно вводить ингаляционным спреем, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путями, и они могут быть приготовлены, сами по себе или совместно, в подходящих стандартных лекарственных формах, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и разбавители, подходящие для каждого пути введения.

[00110] Соединение по изобретению можно применять для лечения животных, включая мышей, крыс, лошадей, крупный рогатый скот, овец, собак, кошек и обезьян. Однако соединение по изобретению можно также применять у других организмов, таких

как породы птиц (например, куры). Одно или более соединений по изобретению могут быть также эффективны для применения у людей. Термин “субъект” или альтернативно именуемый в данном документе “пациент” относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Тем не менее, одно или более соединений, способов и фармацевтических композиций по настоящему изобретению можно применять в лечении животных. Соответственно, в данном документе “субъектом” может быть человек, примат, не являющийся человеком, крыса, мышь, корова, лошадь, свинья, овца, коза, собака, кошка и т.д. У субъекта можно предполагать наличие риска или имеется риск развития состояния, которое требует ингибиования активности GBA2.

[00111] “Эффективное количество” соединения по изобретению может включать в себя терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. “Терапевтически эффективное количество” относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периода времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата, такого как ингибиование GBA2, снижение уровней ферментативной активности GBA2, ингибиование агрегации альфа-синуклеина или любого состояния, описанного в данном документе. Терапевтически эффективное количество соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела индивидуума и способность соединения вызывать желаемый ответ у индивидуума. Дозировочные режимы могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Терапевтически эффективное количество может также представлять собой количество, при котором любые токсические или пагубные эффекты соединения перевешиваются терапевтическими благотворными эффектами. “Профилактически эффективное количество” может относиться к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата, такого как ингибиование GBA2, снижение уровней ферментативной активности GBA2, ингибиование агрегации альфа-синуклеина или любого состояния, описанного в данном документе. Типично, профилактическая доза может быть использована у субъектов до заболевания или на более ранней стадии заболевания, так что профилактически эффективное количество может быть меньше, чем терапевтически эффективное количество. Подходящий диапазон терапевтически или профилактически эффективных количеств соединения может представлять собой любое число от 0,1 нМ-0,1 М, 0,1 нМ-0,05 М, 0,05 нМ-15 мкМ или 0,01 нМ-10 мкМ.

[00112] В альтернативных воплощениях в лечении или предупреждении состояний, при которых может требоваться ингибирирование активности GBA2, соответствующий уровень дозировки обычно может составлять примерно от 0,01 до 500 мг на кг массы тела субъекта в сутки, и его можно вводить разовыми или многократными дозами. В некоторых воплощениях уровень дозировки может составлять от примерно 0,1 до примерно 250 мг/кг в сутки. Должно быть понятно, что конкретный уровень дозы и частота дозировки для каждого конкретного пациента может варьироваться и может зависеть от различных факторов, включающих активность используемого конкретного соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол, диета, способ и время введения, скорость экскреции, лекарственная комбинация, тяжесть конкретного состояния и пациент, проходящий терапию.

[00113] Следует отметить, что значения дозировки могут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Для любого конкретного субъекта конкретные режимы введения доз могут быть скорректированы со временем в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением персоны, выполняющей введение или контролирующей введение композиции. Дозировочные диапазоны, изложенные в данном документе, являются только иллюстративными и не ограничивают дозировочные диапазоны, которые могут быть выбраны практикующим медиком. Количество активного(ых) соединения(й) в композиции может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела субъекта. Режимы дозировки можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных доз на протяжении времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, на что указывают требования терапевтической ситуации. Преимущественным может быть приготовление парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и равномерности дозировки. Как правило, соединения по изобретению следует применять, не вызывая существенной токсичности, и, как описано в данном документе, одно или более соединений могут демонстрировать подходящий профиль безопасности для терапевтического применения. Токсичность соединения по изобретению может быть определена стандартными методами, например путем тестирования на клеточных культурах или экспериментальных животных и определения терапевтического индекса, т.е. соотношения между LD50 (летальная доза на 50% популяции) и LD100 (летальная

доза на 100% популяции). Однако в некоторых обстоятельствах, таких как при тяжелых состояниях заболевания, может быть необходимо вводить значительные избытки композиций.

[00114] В соединениях общей формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), атомы могут проявлять свое естественное изотопное изобилие, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим такое же атомное число, но имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Настоящее изобретение охватывает все подходящие изотопные варианты соединений общей формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv). Например, разные изотопные формы водорода (H) включают протий (1H), дейтерий (2H) и тритий (3H). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может давать некоторые терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может обеспечивать получение соединений, полезных в качестве стандарта для определения характеристик биологических образцов. Обогащенные изотопом соединения в пределах общей формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Iv), могут быть получены общепринятыми методами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным на схемах и в примерах в данном описании изобретения, с использованием соответствующих обогащенных изотопом реагентов и/или промежуточных соединений.

Другие применения

[00115] В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению можно применять в исследовании физиологической роли GBA2 на клеточном уровне и на уровне организма. В некоторых воплощениях одно или более соединений могут быть полезны в разработке животных моделей для исследования заболеваний или расстройств, которые могут быть связаны с недостаточностью или сверх-экспрессией GBA2, накоплением глюкозилцерамида, истощением глюкозилцерамида, накоплением гликосфинголипидов, истощением гликосфинголипидов, и для исследования лечения заболеваний и расстройств, которые могут быть связаны с недостаточностью GBA2, сверх-экспрессией GBA2, накоплением глюкозилцерамида, истощением глюкозилцерамида, накоплением гликосфинголипидов, истощением гликосфинголипидов. Такие заболевания и расстройства могут включать, без ограничения, неврологические заболевания, включая болезнь Альцгеймера, болезнь

Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS) и нейрональный цероидный липофусциноз (болезнь Баттена); лизосомные болезни накопления, включая болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика типа С, муколипидоз типа IV и болезнь Сандоффа; или заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[00116] Эффективность соединения в лечении патологии, ассоциированной с лизосомной болезнью накопления (например, болезнью Гоше, болезнью Ниманна-Пика типа С, муколипидозом типа IV или болезнью Сандоффа), может быть подтверждена с использованием стандартных методов, например путем тестирования способности соединения предупреждать, лечить или ослаблять симптомы заболевания в признанных клеточных и/или трансгенных животных моделях заболевания^{13,14,16,17,27}.

[00117] Различные альтернативные воплощения и примеры изобретения описаны в данном документе. Эти воплощения и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

[00118] Нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации воплощений изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Сокращения

DCM = дихлорметан

DIPÉA = дизопропилэтиламин

DMA = диметилацетамид

DMF = *N,N*-диметилформамид

EtOH = этанол

HOAc = уксусная кислота

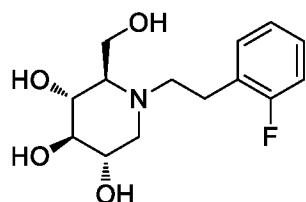
MeOH = метанол

KT = комнатная температура

TFA = 2,2,2-трифторуксусная кислота

Пример 1

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



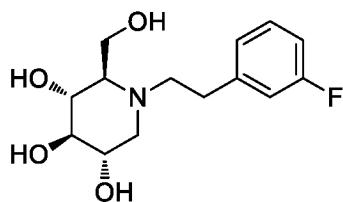
[00119] K₂CO₃ (210 мг, 1,52 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-

три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-2-фторбензола (194 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл), отделяли, сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-фторфенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (63 мг, 51%). ИЭР МС (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) m/z 646,32 [M + H]⁺.

[00120] В раствор вышеуказанного вещества (63 мг, 0,098 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 масс.%, 8,6 мг, 0,012 ммоль) и 6 н. HCl (0,1 мл). Эту смесь обрабатывали водородом (1 атм) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали через целинит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1М NH_3 в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (21 мг, 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.29 (td, $J = 7.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.23 (tdd, $J = 7.4, 5.2, 1.8$ Гц, 1H), 7.10 (td, $J = 7.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.05 (ddd, $J = 9.7, 8.2, 1.2$ Гц, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.51 (ddd, $J = 10.4, 9.0, 4.9$ Гц, 1H), 3.37 (t, $J = 12$ Гц, 1H), 3.18 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.09 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Гц, 1H), 3.05-2.81 (m, 4H), 2.43 (t, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.30 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 286,14 [M + H]⁺.

Пример 2

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



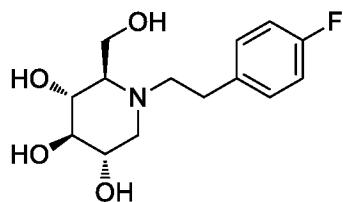
[00121] K_2CO_3 (210 мг, 1,52 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-3-фторбензола (194 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и

экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл), отделяли, сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(3-фторфенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (71 мг, 58%). ИЭР МС *m/z* 646,32 [M + H]⁺.

[00122] В раствор вышеуказанного вещества (71 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20 масс.%, 8,6 мг, 0,012 ммоль) и 6 н. HCl (0,1 мл). Смесь обрабатывали водородом (1 атм) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали через целинит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1М NH₃ в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (22 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.29 (td, *J* = 7.9, 6.1 Гц, 1H), 7.05 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.00 (dt, *J* = 10.1, 2.1 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Гц, 1H), 3.86 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Гц, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 10.4, 9.0, 4.9 Гц, 1H), 3.34 (t, *J* = 12 Гц, 1H), 3.18 (t, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.09 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Гц, 1H), 3.05-2.74 (m, 4H), 2.38 (t, *J* = 10.8 Гц, 1H), 2.29 (dt, *J* = 9.5, 2.9 Гц, 1H); ИЭР МС *m/z* 286,14 [M + H]⁺.

Пример 3

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



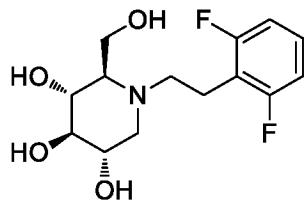
[00123] K₂CO₃ (210 мг, 1,52 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-4-фторбензола (194 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл), отделяли, сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(4-фторфенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (70 мг, 57%). ИЭР МС

m/z 646,32 [M + H]⁺.

[00124] В раствор вышеуказанного вещества (70 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20 масс.%, 8,6 мг, 0,012 ммоль) и 6 н. HCl (0,1 мл). Смесь обрабатывали водородом (1 атм) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали через целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1М NH₃ в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (16 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.29-7.19 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.95 (dd, *J* = 11.9, 2.5 Гц, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Гц, 1H), 3.51 (ddd, *J* = 10.4, 9.0, 4.9 Гц, 1H), 3.34 (t, *J* = 12 Гц, 1H), 3.17 (t, *J* = 9.0 Гц, 1H), 3.09 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Гц, 1H), 3.05-2.72 (m, 4H), 2.37 (t, *J* = 10.8 Гц, 1H), 2.28 (dt, *J* = 9.5, 2.9 Гц, 1H); ИЭР MC *m/z* 286,14 [M + H]⁺.

Пример 4

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



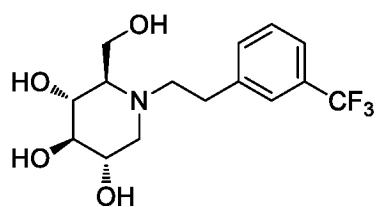
[00125] Смесь (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-пиперидина (0,30 г, 0,57 ммоль), 2-(2-бромэтил)-1,3-дифторбензола (0,40 г, 1,8 ммоль) и DIPEA (0,35 г, 2,7 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции EtOAc (3 × 20 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:3) с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,10 г, 26%). ИЭР MC *m/z* 664,364 [M + H]⁺.

[00126] При -78°C и под N₂ в раствор вышеуказанного вещества (0,10 г, 0,15 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли BCl₃ (1,0 М в DCM, 1,5 мл, 1,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М NH₃ в

MeOH и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1 M NH₃ в MeOH/DCM, 1:4) с получением (2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,040 г, 87%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.33-7.24 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.72-6.7 (m, 3H), 4.15 (dd, J = 6.1, 4.2 Гц, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.20 (t, J = 10.6 Гц, 1H), 2.06 (dt, J = 9.3, 2.9 Гц, 1H); ИЭР MC *m/z* 304,129 [M + H]⁺.

Пример 5

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол



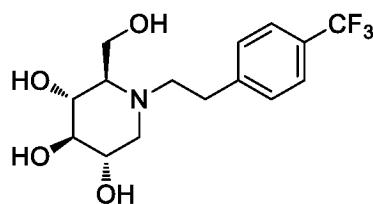
[00127] K₂CO₃ (210 мг, 1,52 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-3-(трифторметил)бензола (240 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли, сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (70 мг, 53%). ИЭР MC *m/z* 696,33 [M + H]⁺.

[00128] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (70 мг, 0,10 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl₃ (1M в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль) при -78°C под N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH₃ в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (21 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.59-7.44 (m, 4H), 3.97 (dd,

$J = 11.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.9, 3.1$ Гц, 1H), 3.52 (ddd, $J = 10.4, 9.0, 4.9$ Гц, 1H), 3.34 (t, $J = 12$ Гц, 1H), 3.19 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.13 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Гц, 1H), 3.09-2.84 (m, 4H), 2.42 (t, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.34 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 336,14 [M + H]⁺.

Пример 6

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол

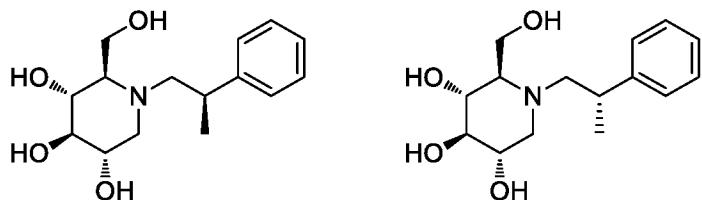


[00129] DIPEA (0,35 мл, 1,9 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-(2-бромэтил)-4-(трифторметил)бензола (193 мг, 0,76 ммоль) в DMF (8 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли, сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (76 мг, 61%).

[00130] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (70 мг, 0,1 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли BCl₃ (1,0 мл, 1 М в DCM, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78 в течение 2 ч и при 0°C в течение 2 ч; добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH и 2% NH₃ раствор в DCM, с получением фенил(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белой пены (26 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.97 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Гц, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Гц, 1H), 3.51 (ddd, $J = 10.4, 9.0, 4.9$ Гц, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.10-2.71 (m, 5H), 2.38 (t, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.30 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 336,1 [M + H]⁺.

Примеры 7 и 8

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол

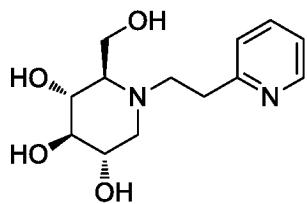


[00131] Под Ar в раствор 2-фенилпропаналя (78 мг, 0,57 ммоль), (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (200 мг, 0,38 ммоль) и HOAc (три капли) в безводном MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (38 мг, 95%, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексанах, с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-фенилпропил)-пиперидина (1:3 соотношение двух изомеров) (207 мг, 85%).

[00132] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (155 мг, 0,24 ммоль, 1:3 соотношение двух изомеров) в безводном DCM (2 мл) добавляли BCl₃ (3,0 мл, 1 М в DCM, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78 в течение 2 ч и при 0°C в течение 2 ч; добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH и 2% NH₃ раствор в DCM, с получением фенил(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белой пены (14,5 мг, 87%); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.32-7.22 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 3.94-3.61 (m, 2H), 3.48 (td, J = 9.8, 4.7 Гц, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.27-2.86 (m, 4H), 2.49 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 2.10 (q, J = 10.2, 9.5 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 5.6 Гц, 3H); ИЭР MC m/z 282,2 [M + H]⁺. Также был выделен (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол в виде белой пены (34 мг, 67%); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.68-6.63 (m, 5H), 3.82 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 3.68 (dd, J = 11.9, 3.0 Гц, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.27-2.94 (m, 5H), 2.66-2.43 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.9 Гц, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Гц, 3H); ИЭР MC m/z 282,2 [M + H]⁺. Каждое соединение было выделено в виде единственного диастереомера со стереохимией фенилпропильной группы, присвоенной произвольно.

Пример 9

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол

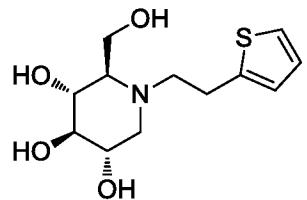


[00133] K_2CO_3 (1000 мг, 7,24 ммоль) добавляли в раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (300 мг, 0,57 ммоль) и 2-(2-бромэтил)пиридина (900 мг, 4,86 ммоль) в DMF (15 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл), отделяли, сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиридина в виде белого твердого вещества (340 мг, 95%). ИЭР МС m/z 629,34 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

[00134] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (183 мг, 0,29 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl_3 (1М в DCM, 2,1 мл, 2,1 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH_3 в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (63 мг, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.51-8.45 (m, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.59 (ddd, $J = 10.5, 8.9, 4.8$ Гц, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 3H), 3.13 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H); ИЭР МС m/z 269,15 [$\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 10

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол



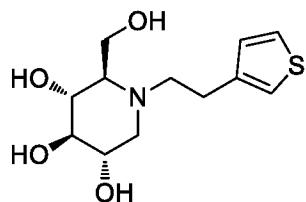
[00135] Под Ar в раствор 2-(тиофен-2-ил)ацетальдегида (80 мг, 0,63 ммоль),

(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (221 мг, 0,42 ммоль) и HOAc (три капли) в безводном MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (50 мг, 95%, 0,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексанах, с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидина (175 мг, 66%).

[00136] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (175 мг, 0,27 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли BCl₃ (3,0 мл, 1 М в DCM, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и при 0°C в течение 2 ч, затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH и 2% NH₃ раствор в DCM, с получением фенил(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белой пены (63 мг, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.24 (dd, J = 5.1, 1.3 Гц, 1H), 7.05-6.67 (m, 2H), 3.95 (d, J = 2.7 Гц, 2H), 3.60 (ddd, J = 10.6, 9.1, 4.9 Гц, 1H), 3.46 (t, J = 9.4 Гц, 1H), 3.31-3.01 (m, 6H), 2.88-2.44 (m, 2H); ИЭР MC m/z 274,1 [M + H]⁺.

Пример 11

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол



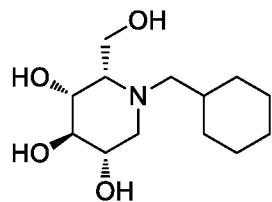
[00137] Под Ar в раствор 2-(тиофен-3-ил)ацетальдегида (85 мг, 0,67 ммоль), (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (221 мг, 0,42 ммоль) и HOAc (три капли) в безводном MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (50 мг, 95%, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексанах, с получением (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-(тиофен-3-

ил)этил)пиперидина (181 мг, 68%).

[00138] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (181 мг, 0,28 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли BCl_3 (6,0 мл, 1 М в DCM, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78 в течение 2 ч и при 0°C в течение 2 ч, добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и выпаривали досуха на роторном испарителе. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH и 2% NH_3 раствор в DCM, с получением фенил-(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белой пены (23 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.34 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 2.9$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 3.92 (qd, $J = 12.2, 2.8$ Гц, 2H), 3.55 (td, $J = 9.9, 4.8$ Гц, 1H), 3.39 (t, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.22 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 10.9$ Гц, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H); ИЭР MC m/z 274,3 [M + H]⁺.

Пример 12

(2S,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



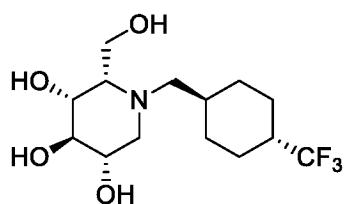
[00139] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), (бромметил)циклогексана (0,18 г, 1,0 ммоль) и DIPEA (0,20 г, 1,6 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). После экстракции EtOAc (2×30 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(циклогексилметил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,17 г, 71%).

[00140] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,17 г, 0,27 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl_3 (1,0 М в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М NH_3 в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH_3 в смеси MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-

3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,059 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.73 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.0 Гц, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.85-0.70 (m, 2H); ИЭР MC *m/z* 260,187 [M + H]⁺.

Пример 13

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



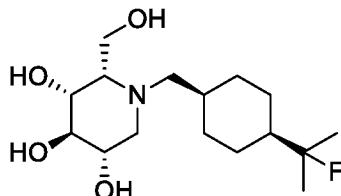
[00141] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (400 мг, 0,76 ммоль) и (1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексанкарбальдегида (274 мг, 1,52 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли HOAc (0,2 мл), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли NaBH(OAc)₃ (340 мг, 1,60 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)-метил)пиперидина в виде масла (375 мг, 72%). ИЭР MC *m/z* 688,35 [M + H]⁺.

[00142] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (240 мг, 0,35 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли раствор BCl₃ (1M в DCM, 1,75 мл, 1,75 ммоль) при -78°C под N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M раствором NH₃ в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (78 мг, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3.88-3.77 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Гц, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.99 (q, *J* = 5.5 Гц, 1H), 2.72 (ddd,

$J = 12.6, 5.4, 1.0$ Гц, 1H), 2.64-2.46 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.04-0.85 (m, 2H); ИЭР МС m/z 328,17 [M + H]⁺.

Пример 14

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



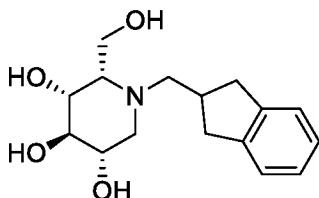
[00143] Под смесь Ar (0,25 г, 0,50 ммоль), *цис*-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексанкарбальдегида (0,12 г, 0,70 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,21 г, 1,0 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при КТ в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:7 до 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,31 г, 91%).

[00144] Смесь вышеуказанного вещества (0,31 г, 0,45 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,10 г, 0,19 ммоль) и 6 капель концентрированной HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом при давлении одна атмосфера в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в безводном пиридине (3 мл) при 0°C, и к нему добавляли Ac₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции EtOAc (2×20 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:3) с получением прозрачного масла. Это прозрачное масло обрабатывали 1 М раствором NH₃ в MeOH (5 мл) при КТ в течение 16 ч. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,057

г, 39%, три стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3.86-3.78 (m, 2H), 3.69 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Гц, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.66-1.38 (m, 5H), 1.27 (d, $J = 21.8$ Гц, 6H), 1.26-1.10 (m, 2H); ИЭР МС m/z 320,233 [M + H] $^+$.

Пример 15

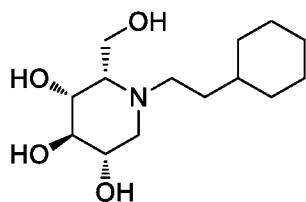
(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00145] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (130 мг, 0,23 ммоль) и 2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбальдегида (40 мг, 0,27 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HOAc (0,1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (73 мг, 0,35 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл), отделяли и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил)пиперидина в виде масла (90 мг, 60%). ИЭР МС m/z 654,35 [M + H] $^+$.

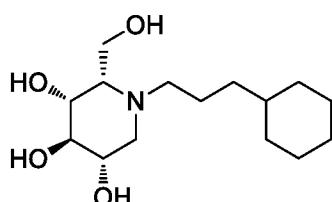
[00146] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (90 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли раствор BCl_3 (1М в DCM, 0,69 мл, 0,69 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH_3 в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (23 мг, 56%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.20-7.14 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 7H); ИЭР МС m/z 294,17 [M + H] $^+$.

Пример 16

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол

[00147] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), (2-бромэтил)циклогексана (0,19 г, 1,0 ммоль) и DIPEA (0,20 г, 1,6 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции EtOAc (2 × 30 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-циклогексилэтил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,17 г, 71%).

[00148] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,17 г, 0,27 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl₃ (1,0 М в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,054 г, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.71 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.61 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.09 (s, br., 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.35-1.04 (m, 6H), 0.93-0.80 (m, 2H); ИЭР MC m/z 274,202 [M + H]⁺.

Пример 17**(2S,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол**

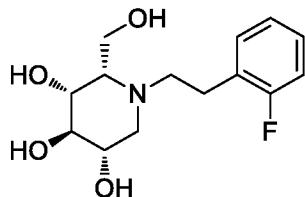
[00149] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), (3-бромпропил)циклогексана (0,21

г, 1,0 ммоль) и DIPEA (0,20 г, 1,6 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции EtOAc (2 × 30 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,25 г, 100%).

[00150] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,25 г, 0,38 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl₃ (1,0 М в DCM, 3,0 мл, 3,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,095 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.81-4.61 (m, 3H), 4.09 (s, br., 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.63-2.32 (m, 4H), 1.70-1.54 (m, 5H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.25-1.08 (m, 6H), 0.91-0.78 (m, 2H); ИЭР MC m/z 288,218 [M + H]⁺.

Пример 18

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



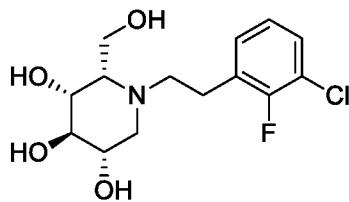
[00151] Смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-пиперидина (7,50 г, 14,3 ммоль) (*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14192-14197), 1-(2-бромэтил)-2-фторбензола (4,14 г, 20,4 ммоль) (*Temrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 4, 585-596), тетра-бутиламмония йодида (Bu₄NI) (0,450 г, 1,22 ммоль) и K₂CO₃ (4,14 г, 30,0 ммоль) в безводном DMF (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли водой (300 мл). После экстракции Et₂O (2 × 100 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (3 × 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:10 до 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(2-

фторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (3,60 г, 39%); ИЭР МС *m/z* 646,327 [M + H]⁺.

[00152] При -78°C и под N₂ в раствор вышеуказанного вещества (3,60 г, 5,57 ммоль) в безводном DCM (40 мл) добавляли BCl₃ (1,0 М в DCM, 33 мл, 33 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (1 М NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (1,48 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.5, 1.2 Гц, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.67 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Гц, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 4.9 Гц, 1H), 3.38 (t, *J* = 8.5 Гц, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.63 (dd, *J* = 12.4, 9.5 Гц, 1H); ИЭР МС *m/z* 286,139 [M + H]⁺.

Пример 19

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



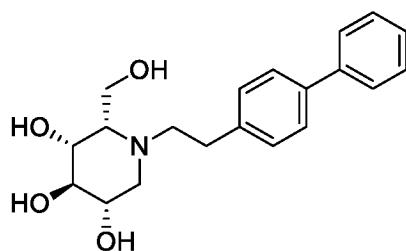
[00153] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,35 г, 0,67 ммоль), 2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (0,14 г, 0,81 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,20 г, 0,94 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM (3 × 15 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:6) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,43 г, 94%).

[00154] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,43 г, 0,63 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли BCl₃ (1,0 М в DCM, 4,0 мл, 4,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ в MeOH/DCM,

1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,15 г, 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.9 Гц, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.1 Гц, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.0 Гц, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.44 (dd, *J* = 11.9, 9.4 Гц, 1H); ИЭР MC *m/z* 320,109 [M + H]⁺.

Пример 20

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



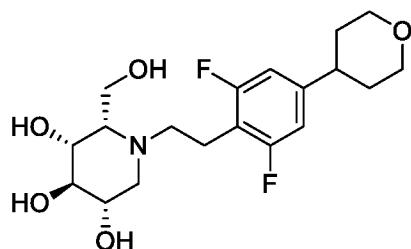
[00155] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), 4-(2-бромэтил)-1,1'-бифенила (0,25 г, 0,96 ммоль) и DIPEA (0,20 г, 1,6 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции EtOAc (2 × 30 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,18 г, 67%).

[00156] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,18 г, 0,26 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl₃ (1,0 M в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH₃ в смеси MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,031 г, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H),

7.37-7.27 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 3H), 4.19 (s, br., 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.53-2.44 (m, 1H); ИЭР МС m/z 344,185 [M + H]⁺.

Пример 21

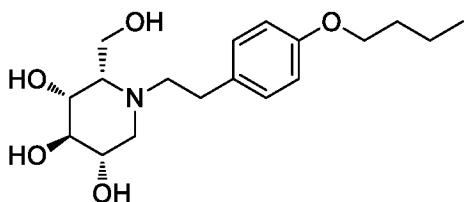
(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00157] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), 2-(4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (0,12 г, 0,50 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,15 г, 0,71 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM (3 × 15 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/тексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,27 г, 75%).

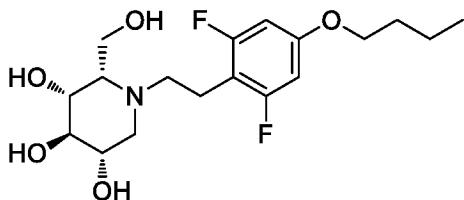
[00158] Смесь вышеуказанного вещества (0,27 г, 0,36 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,070 г, 0,13 ммоль) и 5 капель концентрированной HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом при давлении одна атмосфера в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH₃ MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,12 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6.98-6.92 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.9 Гц, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.5, 2.8 Гц, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.98-2.56 (m, 7H), 2.42 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.81-1.42 (m, 4H); ИЭР МС m/z 388,193 [M + H]⁺.

Пример 22

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол

[00159] Под Ar смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,20 г, 0,38 ммоль), 2-(4-бутоксифенил)ацетальдегида (0,12 г, 0,62 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,15 г, 0,71 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM (3 × 15 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:6) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(4-бутоксифенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,23 г, 86%).

[00160] Смесь вышеуказанного вещества (0,23 г, 0,33 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,10 г, 0,19 ммоль) и 5 капель концентрированной HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом при давлении одна атмосфера в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,051 г, 46%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.16-7.01 (m, 2H), 6.90-6.73 (m, 2H), 4.87-4.51 (m, 3H), 4.14 (s, br. 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Гц, 3H); ИЭР МС m/z 340,212 [M + H]⁺.

Пример 23**(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-****триол**

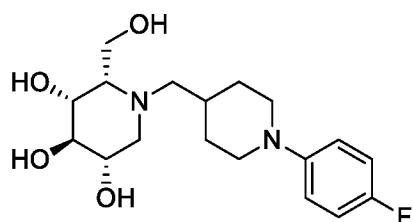
[00161] Под N₂ смесь (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-

((бензилокси)метил)пиперидина (1,20 г, 2,29 ммоль), 2-(4-бутокси-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (0,68 г, 3,0 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,85 г, 4,0 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при КТ в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (1,3 г, 77%). ИЭР МС *m/z* 736,3689 [M + H]⁺.

[00162] Смесь вышеуказанного вещества (1,30 г, 1,76 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,25 г, 0,47 ммоль) и концентрированной HCl (0,5 мл) в MeOH (80 мл) перемешивали под водородом при давлении одна атмосфера в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M NH₃ в MeOH и затем очищали на силикагеле колоночной фланш-хроматографией (0,5 M NH₃ MeOH/DCM, 1:4) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,58 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6.53-6.47 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Гц, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 5.0 Гц, 1H), 3.36 (t, *J* = 8.5 Гц, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.88 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Гц, 1H), 2.83-2.74 (m, 3H), 2.61 (dd, *J* = 12.4, 9.5 Гц, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Гц, 3H); ИЭР МС *m/z* 376,1604 [M + H]⁺.

Пример 24

(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00163] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (600 мг, 1,06 ммоль) и *tert*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (272 мг, 1,28 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли HOAc (0,2 мл), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли

NaBH(OAc)_3 (337 мг, 1,59 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл), отделяли и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением *tert*-бутил-4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)-метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (740 мг, 97%). ИЭР МС m/z 721,42 [M + H]⁺.

[00164] TFA (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к вышеуказанному веществу (740 мг, 1,03 ммоль) в DCM (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение 2 ч. TFA и DCM удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (2×20 мл), затем промывали водой, отделяли и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (624 мг, 98%). ИЭР МС m/z 621,37 [M + H]⁺.

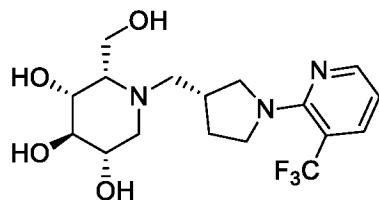
[00165] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (228 мг, 0,37 ммоль) и 4-бромфторбензола (128 мг, 0,74 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,037 ммоль) и RuPhos (35 мг, 0,074 ммоль), затем добавляли Cs_2CO_3 (361 мг, 1,11 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл), отделяли и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидина в виде масла (208 мг, 79%). ИЭР МС m/z 715,39 [M + H]⁺.

[00166] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (110 мг, 0,15 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли раствор BCl_3 (1М в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М NH_3 в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде

белого твердого вещества (25 мг, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.04-6.93 (m, 4H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.74 -3.69 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 355,20 [M + H]⁺.

Пример 25

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00167] В раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,78 г, 1,5 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли (*S*)-*транс*-бутил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,45 г, 2,25 ммоль) и HOAc (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли NaBH(OAc)₃ (0,5 г, 2,5 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, после чего разбавляли DCM (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением (*R*)-*транс*-бутил-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде масла (1,0 г, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 20H), 4.88 (d, *J* = 11.0 Гц, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.1 Гц, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.4 Гц, 1H), 4.71-4.62 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 12.1 Гц, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Гц, 1H), 3.67 (td, *J* = 6.8, 5.8, 3.6 Гц, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.39-3.25 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.88-1.80 (bs, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ИЭР МС *m/z* 707,404 [M + H]⁺.

[00168] Вышеуказанное вещество (1,0 г, 1,45 ммоль) переносили в раствор 3:7 TFA:DCM (16 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 2 ч, после чего концентрировали досуха. Разбавляли EtOAc (30 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина в виде масла (0,8 г, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.40-7.26 (m, 20H), 4.88 (d, *J* = 10.9

Гц, 1H), 4.83 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.76-4.62 (m, 4H), 4.56-4.49 (m, 3H), 3.85 (dd, $J = 10.1$, 7.1 Гц, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.2$, 2.6 Гц, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.34 (td, $J = 6.6$, 6.2, 2.7 Гц, 1H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.80-2.44 (m, 4H), 2.31 (tt, $J = 13.9$, 6.1 Гц, 1H), 1.84 (dtd, $J = 13.2$, 8.0, 5.6 Гц, 1H), 1.42 (dq, $J = 13.8$, 7.2 Гц, 1H); ИЭР МС m/z 607,350 [M + H]⁺.

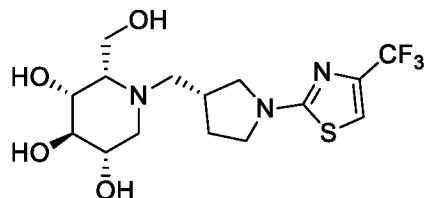
[00169] В раствор вышеуказанного вещества (0,19 г, 0,31 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,11 г, 0,62 ммоль) в сухом DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,12 г, 0,93 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой; органическую фазу отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 2:8) с получением 3-(трифторметил)-2-((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,1 г, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.32 (dd, $J = 4.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8$, 1.8 Гц, 1H), 7.41-7.27 (m, 20H), 6.66 (dd, $J = 7.8$, 4.7 Гц, 1H), 4.89 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.84 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 10.2$, 7.1 Гц, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.4$, 2.8 Гц, 1H), 3.72-3.49 (m, 6H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.88 (dt, $J = 11.9$, 5.8 Гц, 1H), 2.78 (dd, $J = 12.8$, 8.4 Гц, 1H), 2.67 (dd, $J = 12.7$, 6.6 Гц, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.40 (dq, $J = 14.6$, 7.3 Гц, 1H), 1.97 (dq, $J = 11.7$, 5.8 Гц, 1H), 1.63 (dq, $J = 12.3$, 8.0 Гц, 1H); ИЭР МС m/z 752,362 [M + H]⁺.

[00170] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,1 г, 0,13 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли BCl₃ (1,0 M в DCM, 0,8 мл, 0,8 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала 0°C. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH₃ в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,031 г, 60,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.25 (dd, $J = 4.8$, 1.8 Гц, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8$, 1.8 Гц, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.8$, 4.7 Гц, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 9.3$, 5.5 Гц, 1H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.53 (ddd, $J = 10.0$, 8.5, 5.2 Гц, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.06 (p, $J = 6.1$, 5.7 Гц, 1H), 2.90-2.73 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.53 (h, $J =$

7.6 Гц, 1H), 2.10 (dq, $J = 11.9, 6.1$ Гц, 1H), 1.71 (dq, $J = 12.1, 7.9$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 392,176 [M + H]⁺.

Пример 26

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



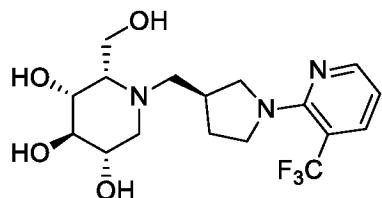
[00171] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,23 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,1 г, 0,46 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,22 г, 0,69 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)тиазола в виде масла (0,11 г, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 20H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 4.89 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.83 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.70-4.68 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 10.2, 7.3$ Гц, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.60-3.42 (m, 5H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.1, 6.5$ Гц, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Гц, 1H), 2.76-2.46 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.72 (dq, $J = 12.7, 7.5$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 758,321 [M + H]⁺.

[00172] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,11 г, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли BCl₃ (1,0 M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура достигала 0°C. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH₃ в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,04 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.14 (s, 1H), 3.90-

3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 9.3, 5.5$ Гц, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.37 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Гц, 1H), 3.28 (dd, $J = 10.1, 6.4$ Гц, 1H), 3.06 (q, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 12.7, 8.5$ Гц, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.20 (dtd, $J = 12.2, 6.9, 4.9$ Гц, 1H), 1.86 (dq, $J = 12.4, 7.6$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 398,132 [M + H]⁺.

Пример 27

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол

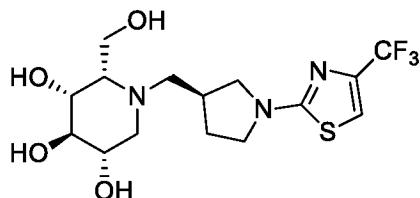


[00173] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (210 мг, 0,35 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (127 мг, 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,39 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(трифторметил)-2-((S)-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (100 мг, 38%). ИЭР МС m/z 752,36 [M + H]⁺.

[00174] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (95 мг, 0,13 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли раствор BCl₃ (1М в DCM, 0,63 мл, 0,63 ммоль) при -78°C под N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH₃ в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (30 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.26 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Гц, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ИЭР МС m/z 392,17 [M + H]⁺.

Пример 28

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00175] В перемешиваемый раствор **(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина** (1,42 г, 2,71 ммоль) и **(R)-*транс*-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата** (0,60 г, 3,01 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли HOAc (0,2 мл), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли NaBH(OAc)₃ (745 мг, 3,51 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO₃ при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением **(S)-*транс*-бутил-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата** в виде масла (1,51 г, 79%). ИЭР МС *m/z* 707,41 [M + H]⁺.

[00176] TFA (7 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к вышеуказанному веществу (1,51 г, 2,13 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при КТ в течение 2 ч. TFA и DCM удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (80 мл) и промывали раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл), затем промывали водой, отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением **(2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина** в виде масла (886 мг, 68%). ИЭР МС *m/z* 607,35 [M + H]⁺.

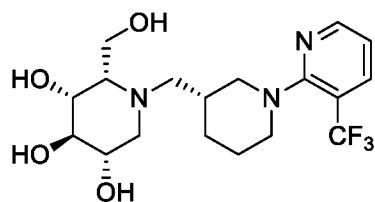
[00177] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (210 мг, 0,35 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (162 мг, 0,70 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (457 мг, 2,40 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением **4-(трифторметил)-2-((S)-3-**

((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)тиазола в виде масла (161 мг, 61%). ИЭР МС m/z 758,32 [M + H]⁺.

[00178] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (150 мг, 0,35 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли раствор BCl_3 (1М в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH_3 в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (50 мг, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.15-7.13 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.94-2.60 (m, 5H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H); ИЭР МС m/z 398,13 [M + H]⁺.

Пример 29

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00179] В раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,8 г, 1,5 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли (S)-*трем*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,42 г, 2,0 ммоль) и HOAc (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,48 г, 2,26 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, после чего разбавляли DCM (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}, 3:7$) с получением (R)-*трем*-бутил-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (1,0 г, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 20H),

4.88 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 4.82 (d, $J = 11.1$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.71-4.63 (m, 3H), 4.57-4.49 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Гц, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 3H), 2.44 (dd, $J = 13.0, 5.6$ Гц, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.07 (q, $J = 10.1$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 721,421 [M + H]⁺.

[00180] Вышеуказанное вещество (1,0 г, 1,4 ммоль) переносили в раствор 3:7 TFA:DCM (16 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 2 ч, после чего концентрировали досуха. Разбавляли EtOAc (30 мл), и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина в виде масла (0,8 г, 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.85 (bs, 1H), 7.39-7.27 (m, 20H), 4.85 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.81 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.72-4.61 (m, 4H), 4.56-4.45 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.3, 7.6$ Гц, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.3, 2.6$ Гц, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Гц, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 12.7, 3.7$ Гц, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 11.9, 5.3$ Гц, 1H), 2.72 (ddt, $J = 16.3, 11.7, 5.2$ Гц, 1H), 2.65-2.49 (m, 3H), 2.41 (dd, $J = 13.1, 10.6$ Гц, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.11-0.96 (m, 1H); ИЭР МС m/z 621,362 [M + H]⁺.

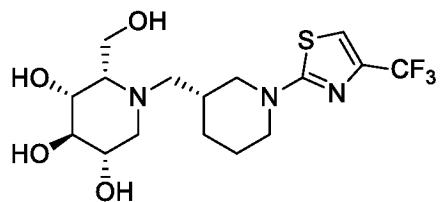
[00181] В раствор вышеуказанного вещества (0,155 г, 0,25 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,09 г, 0,5 ммоль) в сухом DMF (6 мл) добавляли K₂CO₃ (0,1 г, 0,75 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой, органическую фазу отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 2:8) с получением 3-(трифторметил)-2-((R)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,1 г, 52,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.37-7.27 (m, 20H), 6.95 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 4.85 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.81 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.73 (d, $J = 11.4$ Гц, 1H), 4.69-4.59 (m, 3H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 6.8$ Гц, 1H), 3.77-3.63 (m, 3H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.25 (td, $J = 6.4, 2.5$ Гц, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 1.90 (q, $J = 5.3$ Гц, 1H), 1.84-1.58 (m, 3H), 1.14-1.01 (m, 1H); ИЭР МС m/z 766,378 [M + H]⁺.

[00182] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,1 г, 0,13 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли BCl₃ (1,0 M в DCM, 0,65 мл, 0,65 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала 0°C. Смесь затем

охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH₃ в MeOH (2×5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,033 г, 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.43 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Гц, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Гц, 1H), 2.68 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Гц, 1H), 2.63-2.50 (m, 3H), 1.93 (dt, $J = 9.6, 4.8$ Гц, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 1H); ИЭР MC m/z 406,189 [M + H]⁺.

Пример 30

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол

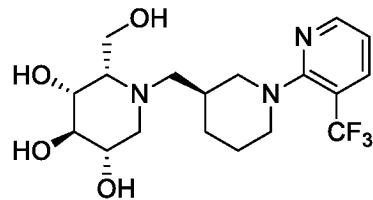


[00183] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,16 г, 0,25 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,11 г, 0,50 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,24 г, 0,75 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C . Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×20 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-2-((R)-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-илтиазола в виде масла (0,11 г, 59.5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41-7.27 (m, 20H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 4.89 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 4.84 (d, $J = 10.8$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.72-4.63 (m, 3H), 4.58-4.50 (m, 2H), 3.96 (dt, $J = 13.2, 4.2$ Гц, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.2, 7.2$ Гц, 1H), 3.81-3.69 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.54 (q, $J = 9.9, 9.1$ Гц, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.61 (qd, $J = 10.6, 10.0, 4.6$ Гц, 1H), 1.18 (q, $J = 10.7$ Гц, 1H); ИЭР MC m/z 772,331 [M + H]⁺.

[00184] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,11 г, 0,14 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли BCl_3 (1,0 М в DCM, 1,1 мл, 1,1 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала 0°C . Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором NH_3 в MeOH (2×5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM , 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((*(R)*-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,049 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.17 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.74 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Гц, 1H), 3.54 (ddd, $J = 10.2, 8.6, 5.2$ Гц, 1H), 3.36 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.20 (ddd, $J = 13.4, 10.6, 3.4$ Гц, 1H), 3.02 (p, $J = 6.1$ Гц, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.0, 9.3$ Гц, 1H), 2.79 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Гц, 1H), 2.74-2.55 (m, 3H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H); ИЭР МС m/z 412,144 [M + H]⁺.

Пример 31

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00185] В раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-пиперидина (0,91 г, 1,7 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли (*R*)-*трем*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,54 г, 2,5 ммоль) и HOAc (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,6 г, 2,9 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, после чего разбавляли DCM (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}$, 3:7) с получением (*S*)-*трем*-бутил-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (1,0 г, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 20H), 4.88 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.83 (d, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.77-4.67 (m, 3H), 4.65 (d, $J = 11.5$ Гц,

1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Гц, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Гц, 2H), 3.70 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.37 (tt, $J = 6.4, 2.3$ Гц, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 1H), 1.80-1.72 (bs, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.02 (q, $J = 11.2$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 721,417 [M + H]⁺.

[00186] Вышеуказанное вещество (1,0 г, 1,4 ммоль) переносили в раствор 3:7 TFA:DCM (16 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение 2 ч, после чего концентрировали досуха. Разбавляли EtOAc (30 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина в виде масла (0,85 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.89 (bs, 1H), 7.38-7.26 (m, 20H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.68-4.59 (m, 3H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Гц, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.3, 7.3$ Гц, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Гц, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 3H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 3H), 0.99 (q, $J = 11.0$ Гц, 1H); ИЭР МС m/z 621,368 [M + H]⁺.

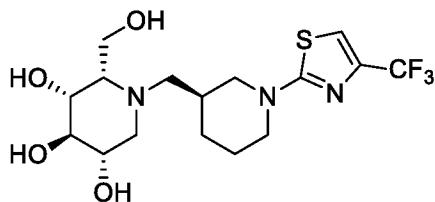
[00187] В раствор вышеуказанного вещества (0,18 г, 0,29 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,10 г, 0,58 ммоль) в сухом DMF (6 мл) добавляли K₂CO₃ (0,12 г, 0,87 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой, органическую фазу отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 2:8) с получением 3-(трифторметил)-2-((S)-3-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,1 г, 46,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.41 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Гц, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Гц, 1H), 7.38-7.27 (m, 20H), 6.94 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Гц, 1H), 4.86 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.80 (d, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.74-4.60 (m, 4H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Гц, 1H), 4.48 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.2, 6.7$ Гц, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Гц, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Гц, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.33 (dd, $J = 12.7, 8.6$ Гц, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 1H); ИЭР МС m/z 766,37 [M + H]⁺.

[00188] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,1 г, 0,13 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли BCl₃ (1,0 M в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала 0°C. Смесь затем охлаждали при -78°C, и MeOH (3 мл) добавляли осторожно. После перемешивания при

КТ в течение 30 минут смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором NH₃ в MeOH (2×5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,03 г, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.44 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Гц, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.64 (dt, *J* = 12.6, 2.2 Гц, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.7 Гц, 1H), 3.13-3.06(m, 1H), 2.96 (t, *J* = 11.5 Гц, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Гц, 1H). 2.78-2.43 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 1H); ИЭР MC *m/z* 406,194 [M + H]⁺.

Пример 32

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол

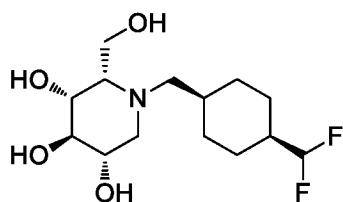


[00189] В перемешиваемый раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,15 г, 0,24 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,11 г, 0,48 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,23 г, 0,72 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флаш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-2-((S)-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-илтиазола в виде масла (0,12 г, 64,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.27 (m, 20H), 6.90 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.9 Гц, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.9 Гц, 1H), 4.78-4.64 (m, 4H), 4.55 (d, *J* = 12.2 Гц, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.1 Гц, 1H), 3.96-3.80 (m, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.61 (ddd, *J* = 10.2, 8.7, 5.6 Гц, 1H), 3.51 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 13.7, 11.1, 3.1 Гц, 1H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.65 (dd, *J* = 11.9, 10.3 Гц, 1H), 2.40 (dd, *J* = 12.8, 8.3 Гц, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.14 (ddd, *J* = 18.1, 10.2, 5.8 Гц, 1H); ИЭР MC *m/z* 772,329 [M + H]⁺.

[00190] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,12 г, 0,15 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли BCl_3 (1,0 М в DCM, 1,3 мл, 1,3 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала 0°C. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором NH_3 в MeOH (2×5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,056 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.18 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Гц, 1H), 3.56 (ddd, $J = 9.3, 8.2, 5.5$ Гц, 1H), 3.37 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.16 (ddd, $J = 12.9, 11.0, 3.3$ Гц, 1H), 3.05 (q, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.0, 9.8$ Гц, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 13.0, 8.4$ Гц, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.80 (dt, $J = 13.3, 3.9$ Гц, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H); ИЭР MC m/z 412,154 [M + H]⁺.

Пример 311

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00191] Под Ar в раствор циклогексан-1,4-диилдиметанола (2,00 г, 13,9 ммоль) в безводном DCM (60 мл), охлажденном при 0°C, добавляли DIPEA (2,06 г, 16,0 ммоль) и бензоилхлорид (1,97 г, 14,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл). После экстракции DCM (3×30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением (4-(гидроксиметил)-циклогексил)метилбензоата в виде бледно-желтого масла (1,51 г, 43%).

[00192] Смесь вышеуказанного вещества (0,950 г, 3,83 ммоль) и DMP (2,12 г, 5,0 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч с образованием белой суспензии. Добавляли гексаны (40 мл), и суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом, и остаток очищали фланш-

хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}, 1:4$) с получением (4-формилциклогексил)метилбензоата в виде бесцветного масла (0,50 г, 53%).

[00193] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,50 г, 2,0 ммоль) в безводном DCM (10 мл), охлажденном при -78°C , добавляли DAST (0,80 г, 5,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем при КТ в течение 5 ч. Смесь охлаждали при -78°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}, 1:10$) с получением (4-(дифторметил)циклогексил)-метилбензоата в виде бесцветного масла (0,40 г, 75%).

[00194] Смесь вышеуказанного вещества (0,40 г, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,45 г, 0,33 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}, 1:2$) с получением (4-(дифторметил)циклогексил)метанола в виде прозрачной жидкости (0,21 г, 86%).

[00195] В раствор вышеуказанного вещества (0,21 г, 1,3 ммоль) в ацетоне (25 мл), охлажденном при 0°C , добавляли раствор CrO_3 (0,60 г, 6,0 ммоль) в 2,0 M водном растворе H_2SO_4 (6 мл), предварительно охлажденном при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при КТ в течение 16 ч. Затем добавляли изопропанол (5 мл), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. После концентрирования под вакуумом смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексаны}$, от 1:1 до 3:1) с получением 4-(дифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,22 г, 96%). ^1H ЯМР показал, что это твердое вещество содержит смесь *цис*-изомера и *транс*-изомера в соотношении *цис:транс* = 0,32:0,68).

[00196] Смесь 4-(дифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты (0,050 г, 0,28 ммоль), (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-три(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,147 г, 0,281 ммоль) (Lahav et al. *J Am Chem Soc* 2017, 139, 14192 -14197), HATU (0,20 г, 0,53 ммоль) и DIPEA (0,11 г, 0,85 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном

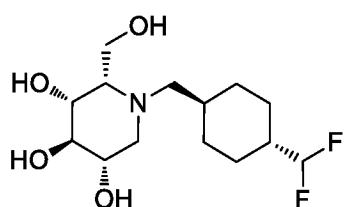
давлении, и остаток очищали и отделяли на силикагеле флэш-хроматографией (EtOAc/гексаны, от 1:5 до 1:3) с получением ((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,13 г, 68%) и ((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,055 г, 29%), оба в виде белого твердого вещества. ИЭР МС m/z 684,352 [M + H]⁺.

[00197] Под Ar в раствор ((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,14 г, 0,20 ммоль) в безводном Et₂O (10 мл), охлажденном при 0°C, добавляли LAH (0,050 г, 1,3 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции Et₂O (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,10 г, 73%). ИЭР МС m/z 670,372 [M + H]⁺.

[00198] Смесь вышеуказанного вещества (0,10 г, 0,15 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и 2 капель конц. HCl в MeOH (15 мл) перемешивали под водородом (1 атм.) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,033 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 5.75 (td, J = 57.1, 5.3 Гц, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.3, 5.5 Гц, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 8H); ИЭР МС m/z 310,184 [M + H]⁺.

Пример 312

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол

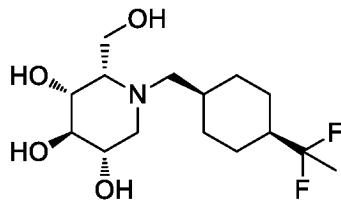


[00199] Под Ar в раствор ((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,25 г, 0,37 ммоль) в безводном THF (10 мл), охлажденном при 0°C, добавляли LAH (0,050 г, 1,3 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции Et₂O (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,075 г, 30%). ИЭР MC *m/z* 670,377 [M + H]⁺.

[00200] Смесь вышеуказанного вещества (0,075 г, 0,11 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и 2 капель конц. HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом (1 атм.) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH₃ в MeOH и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,021 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 5.71 (td, *J* = 57.1, 4.5 Гц, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Гц, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Гц, 1H), 2.65-2.46 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 2H); ИЭР MC *m/z* 310,183 [M + H]⁺.

Пример 313

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00201] В раствор *цис/транс*-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (3,20 г, 20,2 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) добавляли SOCl₂ (4,8 г, 40 ммоль) по каплям, и эту смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл). После экстракции DCM (3 × 40 мл) объединенный экстракт сушили над безводным

Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом с получением прозрачной жидкости. Эту жидкость растворяли в безводном DMF (30 мл) и охлаждали при 0°C , затем добавляли имидазол (2,72 г, 40,0 ммоль) и TBDMSCl (4,52 г, 30,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 16 ч смесь разбавляли рассолом (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:9) с получением бесцветного масла. Под Ar это масло растворяли в безводном THF 50 мл), и раствор охлаждали при 0°C . Добавляли LAH (1,00 г, 26,3 ммоль) порциями, и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Влажный сульфата натрия гептагидрат (50 г) добавляли, чтобы погасить реакцию, и суспензию перемешивали в течение 30 мин. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:2) с получением смеси *цис*- и *транс*-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)метанола в виде бесцветного масла (4,6 г, 88%, 3 стадии).

[00202] Под Ar в раствор DMSO (1,95 г, 25,0 ммоль) в безводном DCM (80 мл), охлажденном при -78°C , добавляли раствор оксалилхлорида (1,93 г, 15,0 ммоль) в безводном DCM (20 мл). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и добавляли раствор вышеуказанного вещества (2,58 г, 10,0 ммоль) в безводном DCM (20 мл). После перемешивания смеси при -78°C в течение 1 ч добавляли Et_3N (5,4 мл, 40 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем при КТ в течение 30 мин. Смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), и органический слой собирали. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл), и объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:9) с получением 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-циклогексанкарбальдегида в виде бесцветного масла (2,30 г, 90%).

[00203] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (2,30 г, 9,00 ммоль) в безводном THF (40 мл), охлажденном до 0°C , добавляли MeMgCl (3,0 М в THF, 4,0 мл, 12 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь гасили ледяной водой, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-

хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:4) с получением 1-((4-((*трет*-бутилдиметилсил)окси)метил)циклогексил)этанола в виде бесцветного масла (2,40 г, 98%).

[00204] Смесь вышеуказанного вещества (2,40 г, 8,80 ммоль) и DMP (5,60 г, 13,2 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч с образованием белой суспензии. Добавляли гексаны (50 мл), и суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:15 от 1:6) с получением 1-((4-((*трет*-бутилдиметилсил)окси)метил)циклогексил)этанона в виде бесцветного масла (2,11 г, 89%).

[00205] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (2,11 г, 7,8 ммоль) в безводном THF (30 мл), охлажденном при 0°C, добавляли TBAF (1,0 М в THF, 10,0 мл, 10,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После разбавления насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл) смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл), и объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 2:3 до 1:1) с получением 1-(4-(гидроксиметил)циклогексил)этанона в виде прозрачной жидкости (1,10 г, 92%).

[00206] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (1,10 г, 7,20 ммоль) в безводном DCM (25 мл), охлажденном при 0°C, добавляли DMAP (0,25 г, 2,0 ммоль), DIPEA (1,93 г, 15,0 ммоль) и бензоилхлорид (1,40 г, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл). После экстракции DCM (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:3) с получением (4-ацетилциклогексил)метилбензоата в виде бледно-желтого масла (1,85 г, 99%).

[00207] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (1,70 г, 6,53 ммоль) в безводном DCM (15 мл) добавляли DAST (5,74 г, 35,9 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 суток. Смесь охлаждали при -78°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). После экстракции DCM (2 × 50 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:11 to 1:9) с получением

(4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метилбензоата в виде бледно-желтого масла (1,45 г, 79%).

[00208] Смесь вышеуказанного вещества (1,45 г, 5,13 ммоль) и K_2CO_3 (1,5 г, 11 ммоль) в $MeOH$ (40 мл) перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ /гексаны, от 1:4 до 1:2) с получением (4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метанола в виде прозрачной жидкости (0,85 г, 93%).

[00209] В раствор вышеуказанного вещества (0,85 г, 4,8 ммоль) в ацетоне (40 мл), охлажденном при $0^{\circ}C$, добавляли раствор CrO_3 (1,5 г, 15 ммоль) в 2,0 М водном растворе H_2SO_4 (10 мл), предварительно охлажденном при $0^{\circ}C$. Смесь перемешивали при $0^{\circ}C$ в течение 1 ч и при КТ в течение 16 ч. Затем добавляли изопропанол (5 мл), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. После концентрирования под вакуумом смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом с получением 4-(1,1-дифторэтил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,90 г, 98%). 1H ЯМР показал, что это твердое вещество содержит смесь *цис*-изомера и *транс*-изомера в соотношении *цис*:*транс* = 0,35:0,65).

[00210] Смесь 4-(1,1-дифторэтил)циклогексанкарбоновой кислоты (0,192 г, 1,00 ммоль) и (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (0,340 г, 0,649 ммоль), НАТУ (0,46 г, 1,2 ммоль) и DIPEA (0,19 г, 1,5 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3×20 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали и отделяли на силикагеле фланш-хроматографией ($EtOAc$ /гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением ((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-пиперидин-1-ил)метанона (0,28 г, 62%) и ((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,13 г, 29%), оба в виде белого твердого вещества.

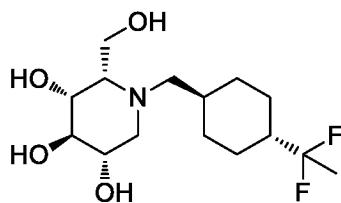
[00211] Под Ar в раствор ((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,13 г, 0,19 ммоль) в безводном Et_2O (15 мл), охлажденном при $0^{\circ}C$, добавляли LAH (0,050 г, 1,3 ммоль), и эту смесь перемешивали при $0^{\circ}C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). После

экстракции Et₂O (3×20 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,099 г, 76%). ИЭР МС *m/z* 684,385 [M + H]⁺.

[00212] Смесь вышеуказанного вещества (0,099 г, 0,14 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и 2 капель конц. HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом (1 атм.) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH₃ в MeOH и очищали фланш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (0,034 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 4.74 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.3 Гц, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.0, 8.3 Гц, 1H), 2.58-2.38 (m, 3H), 1.85-1.47 (m, 9H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 324,199 [M + H]⁺.

Пример 314

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол



[00213] Под Ar в раствор ((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидин-1-ил)метанона (0,27 г, 0,39 ммоль) в безводном Et₂O (20 мл), охлажденном при 0°C, добавляли LAH (0,080 г, 2,1 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). После экстракции Et₂O (3×30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:7) с получением (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,23 г, 86%).

ИЭР МС *m/z* 684,381 [M + H]⁺.

[00214] Смесь вышеуказанного вещества (0,23 г, 0,34 ммоль), Pd(OH)₂/C (20% Pd по массе, 0,080 г, 0,15 ммоль) и 3 капель конц. HCl в MeOH (25 мл) перемешивали под водородом (1 атм.) в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH₃ в MeOH и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH₃ в MeOH/DCM, 1:5) с получением (2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола (0,092 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.74 (d, *J* = 4.6 Гц, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.1 Гц, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H). 3.42 (dt, *J* = 9.6, 5.1 Гц, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 4H), 1.90-1.64 (m, 5H), 1.54 (t, *J* = 19.4 Гц, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 324,198 [M + H]⁺.

[00215] Соединения Примеров 33-310, которые указаны в Таблице 1, синтезируют по методикам, аналогичным методикам на схемах и в примерах, приведенных в данном описании изобретения.

Биологическая активность

Анализ для определения значений IC₅₀ для ингибирования GBA2 в клеточном лизате

[00216] Стабильные GBA2-экспрессирующие клетки HEK293T получали следующим образом. GBA2 человека (GBA2, имеющую номер доступа в базе данных нуклеотидов BC011363), амплифицированную методом ПЦР с использованием следующих праймеров: смысловой 5'---CGC AAA TGG GCG GTA GGC GTG---3' и антисмысловой 5'---TAG TCA GCC ATG GGG CGG AGA ---3', была клонирована в pLenti-GIII-CMV компанией ABM Inc. Корректность конструкции была проверена секвенированием. Лентивирусные частицы, содержащие GBA2 в плазмиде pLenti-GIII-CMV, были получены с использованием вирусной упаковочной смеси третьего поколения (ABM кат. № LV053-G074) в клетках HEK293T и предоставлены в виде суспензии вирусных частиц. Вирусную суспензию использовали для инфицирования клеток HEK293T. Клеточные популяции, стабильно экспрессирующие GBA2 человека, отбирали с использованием пуромицина в течение нескольких недель, как определено анализами активности и вестерн-блоттингом.

[00217] Различные концентрации тестируемых соединений подготавливали в DMSO и затем разводили в буфере, состоящем из 100 мМ лимонной кислоты, 200 мМ

динатрия фосфата с 1% об./об. С10Е6, рН 5,5. Клеточные гомогенаты (0,25 мг/мл) стабильной сверхэкспрессирующей GBA2 линии клеток НЕК293Т предварительно инкубировали в течение 10 мин на льду с ингибитором ГСазы (20 мкМ (6R,7R,8S)-8-этил-4-азаспиро[2.5]октан-6,7-диол). Реакционный раствор состоял из 20 мкл 750 мкМ 4-метилумбеллиферон-β-D-глюкопиранозида в 5% DMSO в том же буфере, 20 мкл GBA2-клеточного гомогената, предварительно обработанного (6R,7R,8S)-8-этил-4-азаспиро[2.5]октан-6,7-диолом, и 20 мкл тестируемого соединения в различных концентрациях в 10% DMSO в том же буфере. Конечные концентрации в реакционной смеси составляли 0,083 мг/мл GBA2-клеточного гомогената, 250 мкМ 4-метилумбеллиферон-β-D-глюкопиранозида и различные концентрации ингибитора. Ингибитор и GBA2-клеточный гомогенат предварительно инкубировали вместе в течение 5 мин при 37°C. Реакцию инициировали добавлением субстрата и оставляли протекать в течение 20 мин при 37°C для оценки активности GBA2. Реакции останавливали добавлением равного объема (60 мкл) 0,5 М NaOH, 0,3 М глицина, рН 10,5. Флуоресценцию измеряли на планшет-ридере Biotek Synergy H4 при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 450 нм. Инкубирования без добавления фермента или без добавления ингибиторов использовали для определения отсутствия ферментативной активности и максимальной ферментативной активности соответственно. Значения IC₅₀ определяли путем аппроксимации данных к кривой log[концентрация ингибитора]-ответ с использованием GraphPad Prism. Значения IC₅₀ вычисляли как концентрацию ингибитора, необходимую для ингибирования активности GBA2 на 50%.

[00218] Протестированные соединения по изобретению демонстрируют значения IC₅₀ для ингибирования GBA2 в диапазоне 0,1 нМ-50 мкМ.

[00219] Репрезентативные данные анализа ингибирования GBA2, описанного выше, представлены в Таблице 3, где символ “***” указывает на то, что IC₅₀ < 100 нМ; символ “**” указывает на то, что 100 нМ < IC₅₀ < 1 мкМ; и символ “*” указывает на то, что 1 мкМ < IC₅₀ < 25 мкМ.

Таблица 3

Пример	Название	GBA2 IC ₅₀
1	(2R,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
2	(2R,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-	***

Пример	Название	GBA2 IC₅₀
	(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
3	(2R,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
4	(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
5	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***
6	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***
7	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	***
8	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	***
9	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	**
10	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	***
11	(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	***
12	(2S,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
13	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
14	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
15	(2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
16	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
17	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-	***

Пример	Название	GBA2 IC₅₀
	(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	
18	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
19	(2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
20	(2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
21	(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
22	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
23	(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
24	(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
25	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
26	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
27	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
28	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
29	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
30	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-	***

Пример	Название	GBA2 IC₅₀
	ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
31	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3- трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3- ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
32	(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4- трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3- ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***
311	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4- (дифторметил)циклогексил)метил)-2- (гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
312	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4- (дифторметил)циклогексил)метил)-2- (гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
313	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4R)-4-(1,1- дифторэтил)циклогексил)метил)-2- (гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***
314	(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4S)-4-(1,1- дифторэтил)циклогексил)метил)-2- (гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	***

[00220] Настоящее изобретение описано в отношении одного или более воплощений. Тем не менее, специалистам в данной области будет очевидно, что можно произвести целый ряд вариаций и модификаций не выходя за рамки объема изобретения, который определен в формуле изобретения.

[00221] Следовательно, хотя различные воплощения изобретения описаны в данном документе, многие адаптации и модификации могут быть сделаны в пределах объема изобретения в соответствии с общими знаниями специалистов в этой области. Такие модификации включают замену известными эквивалентами любого аспекта изобретения с целью достижения такого же результата по существу таким же путем. Следует понимать, что конкретные воплощения могут быть скомбинированы любым способом и в любом количестве для создания дополнительных воплощений, и любые перестановки и комбинации воплощений следует считать раскрытыми в описании

настоящей заявки, если контекст не указывает иное. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Перечисление числовых диапазонов значений в настоящем документе служит лишь в качестве метода сокращения упоминания индивидуально каждого отдельного значения, находящегося в пределах диапазона. Если в настоящем описании не указано иное, каждое отдельное значение включено в описание изобретения, как если бы оно было индивидуально изложено в нем. Термины в единственном числе и аналогичная ссылка, используемая в контексте описания изобретения, должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту. В описании слово «включающий» используется в качестве неограничительного термина, по существу эквивалентного фразе «включая, но без ограничения», и слово «содержит» имеет соответствующее значение. Следует, однако, понимать, что в тех случаях, когда в настоящем документе используются слова «содержащий» или «содержит» или вариант, имеющий тот же корень, тогда также предполагается вариация или модификация «состоящий» или «состоит», которая исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные конкретно, или «состоящий по существу из» или «состоит по существу из», которая ограничивает указанные конкретно вещества или перечисленные стадии вместе с теми, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленного изобретения. Цитирование ссылок в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что такие ссылки являются известным уровнем техники для настоящего изобретения. Все публикации включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки в настоящий документ и как если бы она была полностью изложена в настоящем документе. Изобретение охватывает все воплощения и вариации, по существу как описано выше и со ссылкой на примеры.

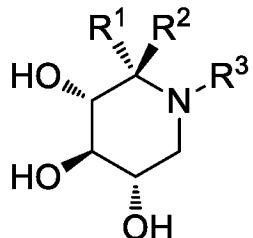
ССЫЛКИ

1. Grabowski, G.A. *Lancet* **2008**, 372, 1263-1271.
2. Massimo, A. et al. *Neurochem Res* **2016**, 41, 210-20.
3. Woeste, M.A. et al. *Front Mol Neurosci* **2017**, 10, 386.
4. Hayashi, Y. et al. *J Biol Chem* **2007**, 282, 30889-30900.
5. Lahiri, S. et al. *Cell Mol Life Sci* **2007**, 64, 2270-2284.
6. Mutoh, T. et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **2006**, 5, 375-380.
7. Kim, S. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2018**, 115, 798-803.

8. Halmer, R. et al. *Cell Physiol Biochem* **2014**, *34*, 111-118.
9. Di Pardo, A. et al. *Front Neurosci* **2017**, *11*, 698.
10. Dodge, J.C. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2015**, *112*, 8100-5.
11. Somogyi, A. et al. *Int J Mol Sci* **2018**, *19*, 625.
12. Zervas, M. et al. *Curr Biol* **2001**, *11*, 1283-7.
13. Boudewyn, L.C. et al. *Neurobiol Dis* **2017**, *105*, 257-270.
14. Ashe, K.M. et al. *PLoS One* **2011**, *6*, e21758.
15. Ilan, Y. *Am J Physiol-Gast Liver Physiol* **2016**, *310*, G1102-G1117.
16. Marques, A.R. et al. *PLoS One* **2015**, *10*, e0135889.
17. Nietupski, J.B. et al. *Mol Genet Metab* **2012**, *105*, 621-8.
18. PCT Int. Appl. WO 2017/185010.
19. Mistry, P.K. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2014**, *111*, 4934-9.
20. Loberto, N. et al. *PLoS One* **2014**, *9*, e104763.
21. Margalit, M. et al. *J Pharm Exp Ther* **2006**, *319*, 105-110.
22. Margalit, M. et al. *Am J Physiol-Gast Liver Physiol* **2005**, *289*, G917-G925.
23. Zigmond, E. et al. *Gut* **2007**, *56*, 82-89.
24. Zhang, W. et al. *Clin & Exp Immunol* **2009**, *157*, 359-364.
25. Mizrahi, M. et al. *J Clin Trans Hepatol* **2018**, *6*, 127-134.
26. Ghisaidoobe, A.T. et al. *J Med Chem* **2014**, *57*, 9096-104.
27. Farfel-Becker, T. et al. *Dis Model Mech* **2011**, *4*, 746-752.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой CH_2OH ; или R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H ; и

R^3 представляет собой $(CH_2)_nR^4$, где n равно 1 или 2, и R^4 представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталини-2-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бибифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C_1 -алкокси, CHF_2 , CF_2CH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2H-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом, F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на

формильной группе одним С₁-алкилом, С₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, С₁-алкилом, ОСН₃ и/или CF₃; или



, где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиrimидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, С₁-алкилом, С₁-алкоксилем, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

2. Соединение по п. 1, где:

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой CH₂OH; и

R³ представляет собой (4,4-диметилциклогексил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил, (4,4-дихлорциклогексил)метил, (4-этилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил, 4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(трифторметилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((*транс*)-3-(трифторметилциклогексил)метил, ((*цис*)-3-(трифторметилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-

метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1*s*,4*S*)-4-циклогексилпропилциклогексил)метил, ((1*r*,4*R*)-4-циклогексилпропилциклогексил)метил, (4-фенилциклогексил)метил, (спиро[2.5]октан-6-ил)метил, (спиро[3.5]нонан-7-ил)метил, (спиро[4.5]декан-8-ил)метил, 2-(4,4-дифторциклогексил)этил, 2-((1*s*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-((1*r*,4*R*)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-(адамантан-1-ил)этил, 2-метилфенетил, 2-метоксифенетил, 2-фторфенетил, 2-хлорфенетил, 2,3-дифторфенетил, 2,4-дифторфенетил, 2,5-дифторфенетил, 3,4-дифторфенетил, 2-фтор-4-метоксифенетил, 3-хлор-2-фторфенетил, 4-хлор-2-фторфенетил, 5-хлор-2-фторфенетил, 2,6-дифторфенетил, 3-хлор-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-изопропилфенетил, 2,6-дифтор-3-изопропилфенетил, 4-циклогексилпропил-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил, 2,6-дифтор-4-морфолинофенетил, 4-бутокси-2,6-дифторфенетил, 4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил, 4-феноксифенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил, (R)-2-фенилпропил, (S)-2-фенилпропил, 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил, 2-(тиофен-2-ил)этил, 2-(тиофен-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 3-(2-фторфенил)пропил, 3-(4-фторфенил)пропил, 3-(тиофен-2-ил)пропил, 3-(тиофен-3-ил)пропил, (1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, 2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил, (1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил, (1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил, (1-бутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3,3-диметилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-цикlopентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*s*,4*s*)-4-(*трет*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1*r*,4*r*)-4-(*трет*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил,

циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-метоксициклогексанкарбонил)-
пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-(трифторметил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-
ил)метил, (1-бензоилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-(трифторметил)бензоил)пиперидин-
4-ил)метил, (1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(тиофен-3-карбонил)-
пиперидин-4-ил)метил, ((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил, (1,2,3,4-
тетрагидронафталин-2-ил)метил, (2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-
(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил, (1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил, (1-
(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамотиоил)-
пиперидин-4-ил)метил, (1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил,
((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортто*-толил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-
1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)-
пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(3-
фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-
ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-
(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)-
пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил,
((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)-
пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-
ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-
ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-
(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-
ил)метил, (S)-(1-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортто*-
толил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-
(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)-
пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-
ил)пиперидин-3-ил)метил, 3-фторфенетил, 4-фторфенетил, 3,4-дихлорфенетил, 3-
(трифторметил)фенетил, 4-(трифторметил)фенетил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-
ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-
ил)метил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, 4-(3,5-диметил-1Н-
пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-
ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-
изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-
ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-

(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пирамидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил или ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил.

3. Соединение по п. 1, где:

R¹ представляет собой CH₂OH;

R² представляет собой H; и

R³ представляет собой циклогексилметил, (4,4-диметилциклогексил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил, (4,4-дихлорциклогексил)метил, (4-этилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил, 4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*трем*-бутилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил, ((*транс*)-3-(трифторметил)циклогексил)метил, ((*цис*)-3-(трифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-циклогексилметил)метил, ((1r,4R)-4-циклогексилметил)метил, (4-фенилциклогексил)метил, (спиро[2.5]октан-6-ил)метил, (спиро[3.5]нонан-7-ил)метил, (спиро[4.5]декан-8-ил)метил, 2-циклогексилэтил, 2-(4,4-дифторциклогексил)этил, 2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-(адамантан-1-ил)этил, 3-циклогексилпропил, 2-метилфенетил, 2-метоксиfenетил, 2-фторфенетил, 2-хлорфенетил, 2,3-дифторфенетил, 2,4-дифторфенетил, 2,5-дифторфенетил, 3,4-дифторфенетил, 2-фтор-4-метоксиfenетил, 3-хлор-2-фторфенетил, 4-хлор-2-фторфенетил, 5-хлор-2-фторфенетил, 2,6-дифторфенетил, 3-хлор-2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)fenетил, 2,6-дифтор-4-изопропилfenетил, 2,6-дифтор-3-изопропилfenетил, 4-циклогексилпропил, 2,6-дифторфенетил, 2,6-дифтор-4-(трифторметил)fenетил, 2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)fenетил, 2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)fenетил, 2,6-дифтор-4-морфолиноfenетил, 4-бутокси-2,6-дифторfenетил, 4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторfenетил, 4-

((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенетил, 4-феноксифенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил, 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил, 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил, 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил, 2-(тиофен-2-ил)этил, 2-(тиофен-3-ил)этил, 2-(пиридин-2-ил)этил, 3-(2-фторфенил)пропил, 3-(4-фторфенил)пропил, 3-(тиофен-2-ил)пропил, 3-(тиофен-3-ил)пропил, (1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(4-трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил, 2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил, (1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил, (1-изобутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-пивалоилпиперидин-4-ил)метил, (1-бутирилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-метилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(3,3-диметилбутаноил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-цикlopентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)-пиперидин-4-ил)метил, (1-(цикlobutanкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(цикlopentанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1s,4s)-4-(*трет*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1r,4r)-4-(*трет*-бутил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-4-метоксициклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(трифторметил)циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-бензоилпиперидин-4-ил)метил, (1-(3-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(тиофен-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил, ((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил, (1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метил, (2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил, (1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамоил)-пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил, ((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*орт*-толил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, (R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-

(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, (S)-(1-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*ортотолил*)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 3-фторфенетил, 4-фторфенетил, 3,4-дихлорфенетил, 3-(трифторметил)фенетил, 4-(трифторметил)фенетил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, 4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, 4-бутоксиленетил, ((1*s*,4*R*)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1*s*,4*R*)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил или ((1*r*,4*S*)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(циклогексилметил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(3-циклогексилпропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутоксифенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-диметилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((4,4-дихлорциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((4-этилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(*трет*-бутилциклогексил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)-2-(гидроксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-(метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-(метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-цикlopропилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-цикlopропилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-фенилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[2.5]октан-6-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[3.5]нонан-7-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;
 (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиленетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-хлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,3-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,5-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-фтор-4-метоксиленетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(5-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3,4-дихлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-изопропилфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-3-изопропилфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-циклогексил-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-

3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-

ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-
ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-
ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-феноксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-
ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-
3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-
триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-
триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-
триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-
3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-
ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-
ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-
ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

2-метил-1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

2,2-диметил-1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3-метил-1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3,3-диметил-1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

2-цикlopентил-1-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

циклопропил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

цикlobутил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

цикlopентил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклогексил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

((1s,4S)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

((1r,4R)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(4-метоксициклогексил)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(4-(трифторметил)циклогексил)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

фенил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-

ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(3-(трифторметил)фенил)(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

2-фенил-1-(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

тиофен-3-ил(4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

N-циклогексил-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид;

N-циклогексил-4-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-((1S,2R)-2-

(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-фенилпирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(*ортого*-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-

(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-

(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-

ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-(((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(*ортo*-толил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-диметилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((4,4-дихлорциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((4-этилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-(*трет*-бутилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(*трет*-бутилциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-илциклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-(метоксиметилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1s,4S)-4-циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1r,4R)-4-циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-фенилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[2.5]октан-6-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[3.5]нонан-7-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-

3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1,2,3,4-тетрагидрофталин-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-метоксиленетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-хлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,3-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,5-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-фтор-4-метоксиленетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(5-хлор-2-фторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3,4-дихлорфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-изопропилфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-3-изопропилфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-циклогексил-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-бутокси-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-

3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(циклогексилметокси)-2,6-дифторфенетил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-

ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-

ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-феноксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-

ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)-2-

(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

2-метил-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

2,2-диметил-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3-метил-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3,3-диметил-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

2-цикlopентил-1-(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-

(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

циклогексил(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклогексил(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклогексил(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклогексил(4-(((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

((1*s*,4*S*)-4-(*трем*-бутил)циклогексил)(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

((1*r*,4*R*)-4-(*трем*-бутил)циклогексил)(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(4-метоксициклогексил)(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(4-(трифторметил)циклогексил)(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

фенил(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(3-(трифторметил)фенил)(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

2-фенил-1-(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

тиофен-3-ил(4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

N-циклогексил-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид;

N-циклогексил-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1-((1-((1*S*,2*R*)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1-(((R)-1-(*ортос*-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(((R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-

(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)пиrimидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(*ортом*-толил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)-1-((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1*s*,4*R*)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1*r*,4*S*)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1*s*,4*R*)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(2S,3R,4R,5S)-1-(((1*r*,4*S*)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

5. Соединение по п. 1, которое представляет собой пролекарство.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, которое ингибитирует нелизосомальную глюкозилицерамидазу (GBA2).

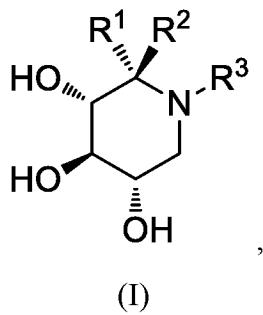
7. Соединение по любому из пп. 1-6, которое специфически связывает GBA2.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, которое снижает уровни ферментативной активности GBA2.

9. Соединение по любому из пп. 6-8, где GBA2 представляет собой GBA2 млекопитающего.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Способ ингибиования GBA2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

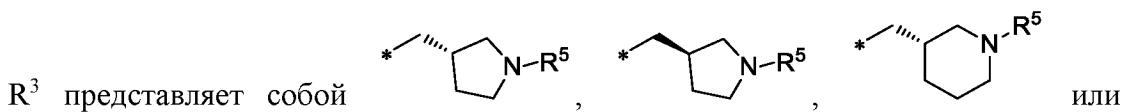
R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой CH_2OH ; или R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H ;

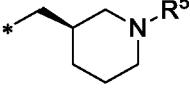
R^3 представляет собой $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, где n равно 1 или 2, и R^4 представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8S)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил, или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F , Cl , $\text{C}_1\text{-алкилом}$, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, $\text{C}_1\text{-алкокси}$, CHF_2 , CF_2CH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до

максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R³ представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-алкилом, C₃-циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или

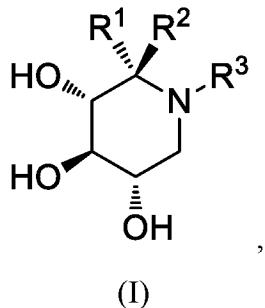


 , где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

12. Способ снижения ферментативной активности GBA2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

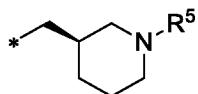
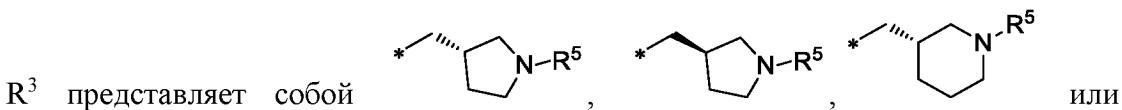
R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой CH_2OH ; или R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H ; и

R^3 представляет собой $(CH_2)_nR^4$, где n равно 1 или 2, и R^4 представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8S)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бибенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил, или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C_1 -алкокси, CHF_2 , CF_2CH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C_1 -алкилом, C_3 -циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем

одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или

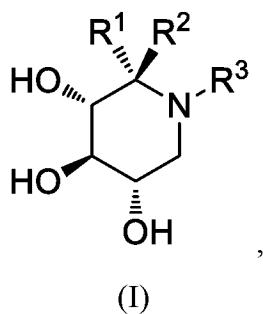


, где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждого из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилем, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

13. Способ лечения состояния, которое модулируется GBA2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

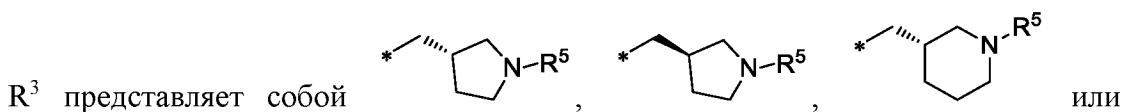
R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH; или R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H; и

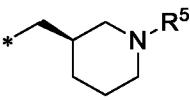
R³ представляет собой (CH₂)_nR⁴, где n равно 1 или 2, и R⁴ представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-

8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C₁-алкокси, CHF₂, CF₂CH₃ и/или CF₃; или

R³ представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R³ представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-6 алкилом, C₃-7циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



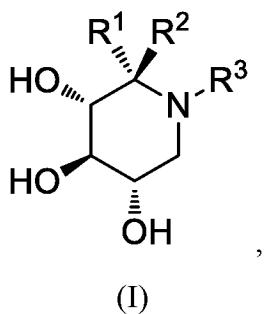
 , где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH,

тогда R^3 не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H, тогда R^3 не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

14. Способ лечения состояния, выбранного из неврологического заболевания, лизосомной болезни накопления и заболевания печени, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



где

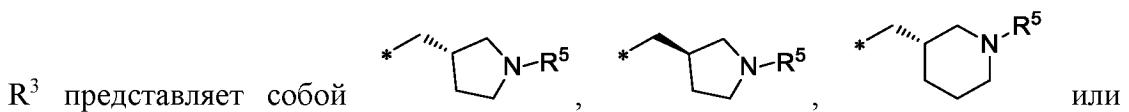
R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой CH_2OH ; или R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H; и

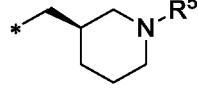
R^3 представляет собой $(CH_2)_nR^4$, где n равно 1 или 2, и R^4 представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бибифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C1-алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C1-5алкокси, CHF_2 , CF_2CH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до

максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F, Cl, C₁-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH₃ и/или CF₃; или

R³ представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C₁-6 алкилом, C₃-7циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



 , где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил.

15. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), боковой амиотрофический склероз с когнитивным нарушением (ALSci), зависимость, тревогу, деменцию с аргирофильтными зернами, атаксию-телеангиэктазию (A-T), синдром дефицита внимания и гиперактивности

(ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блуита (Bluit), мозжечковую атаксию, болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT), синдром хронической усталости, кортико базальную дегенерацию (CBD), деменцию боксеров, деменцию с тельцами Леви (DLB), болезнь Дежерина-Соттаса, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, синдром Дауна, мышечную дистрофию Дюшенна (DMD), эпилепсию, эссенциальный тремор (ET), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фибромиалгию, лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17), атаксию Фридрайха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шайнкера, глаукому, гваделупский паркинсонизм, синдром Гийена-Барре, болезнь Галлевордена-Шпатца (нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге, тип 1), бессонницу, миастенический синдром Ламберта-Итона (LEMS), большое депрессивное расстройство (MDD), мигрень, умеренное когнитивное расстройство (MCI), мульти-инфарктную деменцию, множественную системную атрофию (MSA), тяжелую миастению, миотоническую дистрофию (включая типы DM1 и DM2), нейрональный цероидный липофусциноз (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10), невропатию (включая периферическую невропатию, автономную невропатию, неврит и диабетическую невропатию), окулофарингеальную мышечную дистрофию, боль, паллидо-понтонигральную дегенерацию, комплекс паркинсонизм-деменция Гуама, болезнь Пика (PiD), пост-энцефалопатический паркинсонизм (PEP), первичный боковой склероз (PLS), прионные заболевания (включая болезнь Крейцфельдта-Якоба (CJD), вариант болезни Крейцфельдта-Якоба (vCJD), фатальную семейную бессонницу и куру), прогрессирующий суперкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), синдром Ричардсона, шизофрению, судорожные припадки, повреждение спинного мозга, спинальную мышечную атрофию (SMA), спиноцеребеллярную атаксию (включая типы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28 и 29), инсульт, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию только с клубками, позднюю дискинезию, синдром Туретта (TS), васкулярную деменцию, болезнь Вильсона, болезнь Гоше (включая типы I, II и III), болезнь Ниманна-Пика (включая типы A, B и C), муколипидоз (включая типы I, II, III, IV, VI и VII), церебротендинальный ксантоматоз, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, ганглиозидоз GM1, болезнь Краббе, метахроматическую лейкодистрофию (MLD), множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Помпе, болезнь Сандахффа, болезнь Тея-Сакса,

неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром Алажиля, связанное с алкоголем заболевание печени, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит, доброкачественные опухоли печени, билиарную артезию, цирроз, синдром Криглера-Найяра, вызванное лекарственными средствами поражение печени (DILI), галактоземию, синдром Жильбера, гемохроматоз, печеночную энцефалопатию, печеночноклеточную карциному (HCC), внутрипеченочный холестаз беременных (ICP), дефицит лизосомной кислой липазы (LAL-D), кисты печени, рак печени, желтуху новорожденных, первичный билиарный холангит (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), синдром Рея, болезнь накопления гликогена типа I или вирусный гепатит (включая типы A, B, C, D и E).

16. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой болезнь Паркинсона.

17. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS) или рассеянный склероз.

18. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой болезнь Ниманна-Пика типа C.

19. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой болезнь Гоше, муколипидоз типа IV, нейрональный цероидный липофусциноз или болезнь Сандахффа.

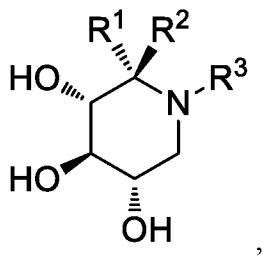
20. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

21. Способ по любому из пп. 11-20, где соединение представляет собой одно или более соединений, описанных в Таблице 1.

22. Способ по любому из пп. 11-21, где указанное введение снижает уровень ферментативной активности GBA2 у субъекта.

23. Способ по любому из пп. 11-22, где субъектом является человек.

24. Применение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где

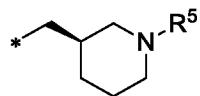
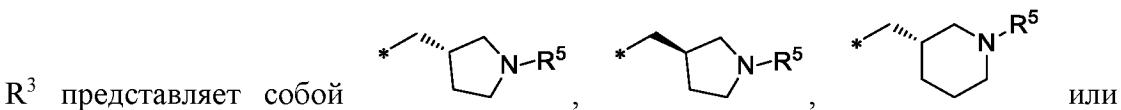
R^1 представляет собой H , и R^2 представляет собой CH_2OH ; или R^1 представляет собой CH_2OH , и R^2 представляет собой H ; и

R^3 представляет собой $(CH_2)_nR^4$, где n равно 1 или 2, и R^4 представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталинов-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, (адамантил)метил, (пиридин-2-ил)метил, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, ([1,1'-бифенил]-4-ил)метил, 1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, 2-(тиофен-2-ил)метил или 2-(тиофен-3-ил)метил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C_1 -алкокси, CHF_2 , CF_2CH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой фенилэтил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, циклопропилметокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2Н-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом, F , Cl , C_1 -алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH_3 и/или CF_3 ; или

R^3 представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C_1 -6 алкилом, C_3 -7циклоалкилом, фенилом, тиофен-3-илом, фенилметилом или цикlopентилметилом, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем

одним F, C₁-алкилом, OCH₃ и/или CF₃; или



, где R⁵ выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, тиазол-2-ила, бензо[d]оксазол-2-ила и бензо[d]тиазол-2-ила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C₁-алкилом, C₁-алкоксилом, OCF₃ и/или CF₃,

при условии, что когда R¹ представляет собой H, и R² представляет собой CH₂OH, тогда R³ не представляет собой циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенилэтил, 3-фенилпропил, 3-(2-пропоксифенил)пропил, 3-(3-пропоксифенил)пропил, 3-(4-пропоксифенил)пропил или 4-фенилбутил; и

при условии, что когда R¹ представляет собой CH₂OH, и R² представляет собой H, тогда R³ не представляет собой фенилэтил, 3-фенилпропил, (R)-2-фенилпропил или (S)-2-фенилпропил;

в приготовлении лекарственного средства.

25. Применение по п. 24, где указанное лекарственное средство предназначено для ингибиования GBA2, для снижения уровня ферментативной активности GBA2, для лечения состояния, модулируемого GBA2, для лечения неврологического заболевания, для лечения лизосомной болезни накопления или для лечения заболевания печени.