

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292912** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.01.27**

(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 31/454* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 3/00* (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 413/10* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 417/06* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)

---

**(54) ИНГИБИТОРЫ НЕЛИЗОСОМАЛЬНОЙ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **63/021,401; 63/110,751**

(32) **2020.05.07; 2020.11.06**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2021/053863**

(87) **WO 2021/224864 2021.11.11**

(71) Заявитель:  
**АЛЕКТОС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.  
(СА)**

(72) Изобретатель:  
**Кол Рамеш, Макичерн Эрнест Дж.,  
Сунь Цзяньюй, Вокадло Дэвид Дж.,  
Чжоу Юаньси, Чжу Юнбао (СА)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

---

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

---

**A1**

**202292912**

**202292912**

**A1**

PCT/IB2021/053863

МПК:

*C07D 211/46* (2006.01)    *C07D 401/10* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)    *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/4525* (2006.01)    *C07D 405/06* (2006.01)  
*A61K 31/453* (2006.01)    *C07D 405/10* (2006.01)  
*A61K 31/4535* (2006.01)    *C07D 409/06* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)    *C07D 413/10* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01)    *C07D 413/14* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)    *C07D 417/06* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)    *C07D 417/14* (2006.01)  
*A61P 3/00* (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 гликофинголипида 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 (GCаза 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). GCаза 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 лизосомах<sup>1</sup>. GBA2 представляет собой ассоциированный с мембраной белок, который локализован на цитоплазматической стороне мембраны эндоплазматического ретикулума (ER) и Гольджи и имеет высокие уровни экспрессии в центральной нервной системе (ЦНС)<sup>2,3</sup>. GBA3 представляет собой цитозольный фермент, экспрессированный преимущественно в печени<sup>3,4</sup>.

[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, гликофинголипидов (GSL)<sup>3,5</sup>. Нарушение регуляции

метаболизма GSL и гомеостаза вовлечено в широкий спектр заболеваний, включая неврологические расстройства болезнь Альцгеймера (AD)<sup>6</sup>, болезнь Паркинсона (PD)<sup>7</sup>, рассеянный склероз (MS)<sup>8</sup>, болезнь Гентингтона (HD)<sup>9</sup>, боковой амиотрофический склероз (ALS)<sup>10</sup> и нейрональный цероидный липофусциноз (болезнь Баттена)<sup>11</sup>; лизосомные болезни накопления болезнь Ниманна-Пика типа С (NPC)<sup>12</sup>, муколипидоз типа IV (MLIV)<sup>13</sup> и болезнь Сандхоффа<sup>14</sup>; и заболевания печени неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)<sup>15</sup> и неалкогольный стеатогепатит (NASH)<sup>15</sup>. Было показано, что низкомолекулярные ингибиторы GBA2 увеличивают продолжительность жизни и улучшают координацию движений в модели грызунов NPC<sup>16,17</sup>. Аналогично, данные свидетельствуют о том, что ингибирование GBA2 увеличивает продолжительность жизни и задерживает двигательные дефициты в моделях MLIV<sup>13</sup> и болезни Сандхоффа<sup>14</sup> у грызунов. Было показано, что в мышинной модели синулеинопатии низкомолекулярные ингибиторы GBA2 снижают накопление агрегатов альфа-синуклеина в головном мозге<sup>14</sup>. Также, лечение низкомолекулярным ингибитором GBA2 снижает нейровоспаление и нейродегенерацию в мышинной модели нейронального цероидного липофусциноза (болезни Баттена)<sup>18</sup>. Было также продемонстрировано, что снижение активности GBA2 сохраняет клинический генотип в модели болезни Гоше у грызунов<sup>19</sup>. Кроме того, исследования показали, что GBA2 вовлечена в регуляцию воспалительного ответа<sup>2</sup>, и что снижение активности GBA2 снижает воспаление в клеточной модели кистозного фиброза (CF)<sup>20</sup>. Повышенные уровни глюкозилцерамида также продемонстрировали благотворные эффекты в моделях заболеваний печени у грызунов, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH)<sup>21</sup>, гепатит<sup>22</sup>, печеночноклеточную карциному, (HCC)<sup>23</sup>, аутоиммунный холангит<sup>24</sup> и вызванное лекарственными средствами поражение печени (DILI)<sup>25</sup>.

[0004] Ферментативная активность GBA2 фармакологически может быть заблокирована иминосакхарами (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)-адамantan-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 GCase, глюкозилцерамидсинтазу (GCS, EC 2.4.1.80) и интенстинальные альфа-глюкозидазы<sup>26</sup>.

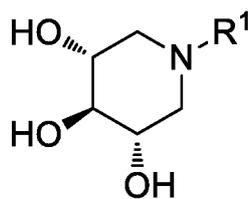
[0005] Международные патентные заявки PCT/GB2003/003099, поданная 17 июля

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 глюкозилцерамидазы (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 гликофинголипидов 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 С, муколипидоз типа IV и болезнь Сандхоффа, 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.

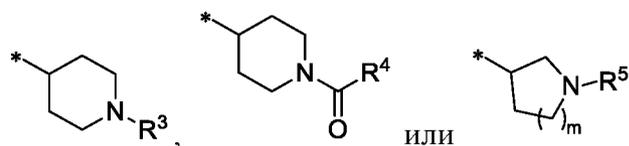
[0007] В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где R<sup>1</sup> может представлять собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n может быть равно 1, 2 или 3, и

$R^2$  может представлять собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропил, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино,  $C_1$ -алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где  $R^3$  может представлять собой  $C_1$ -алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропил,  $C_1$ -алкокси,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ; и

где  $R^4$  может представлять собой  $C_1$ -алкил,  $C_3$ -циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F,  $C_1$ -алкилом,  $ONH_2$  и/или  $CF_3$ ; и

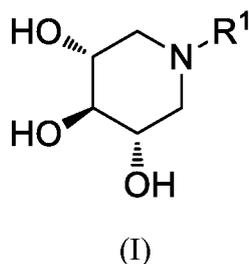
где m может быть равно 1 или 2; и

где  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_1$ -алкоксил,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ,

при условии, что  $R^1$  не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

[0008] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



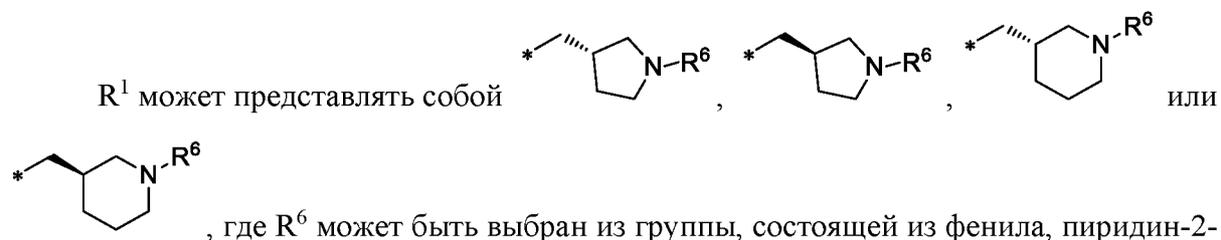
где  $R^1$  может представлять собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  может быть равно 1 или 2, и  $R^2$  может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, 4-(трифторметокси)циклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5*S*,8*S*)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1*H*-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-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)-пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, тиофен-2-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, диформетилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом,  $C_1$ -алкокси и/или  $CF_3$ ; или

$R^1$  может представлять собой бензил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом,  $C_1$ -алкокси, циклопропилметокси, фенокси и/или  $CF_3$ ; или

$R^1$  может представлять собой фенилэтил, возможно 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-2*H*-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси, фенокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метокси, тетрагидро-2*H*-пиран-4-илом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 3,5-диметил-1*H*-пирозол-4-илом, F, Cl,  $C_1$ -алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом,  $OCH_3$  и/или  $CF_3$ ; или

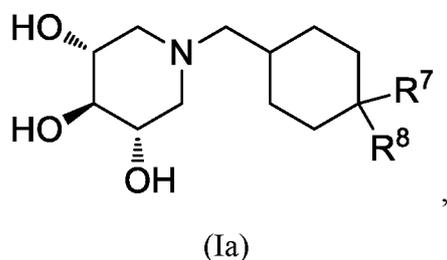
$R^1$  может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на

формильной группе одним С<sub>1</sub>-алкилом, С<sub>3-7</sub>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, С<sub>1</sub>-алкилом, ОСН<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; или



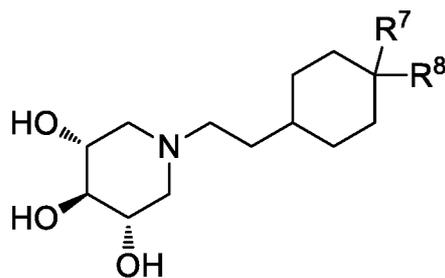
при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

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



где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из: H, F, Cl, С<sub>1</sub>-алкила, ОСН<sub>3</sub>, фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтил-1-ила, 2-фторпропан-2-ила и/или CF<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>7</sup> может представлять собой H, и R<sup>8</sup> может представлять собой CF<sub>3</sub>, дифторметил, 1,1-дифторэтил-1-ил, 2-фторпропан-2-ил, изопропил или *трет*-бутил. В некоторых воплощениях R<sup>7</sup> может представлять собой CF<sub>3</sub>, дифторметил, 1,1-дифторэтил-1-ил, 2-фторпропан-2-ил, изопропил или *трет*-бутил, и R<sup>8</sup> может представлять собой H.

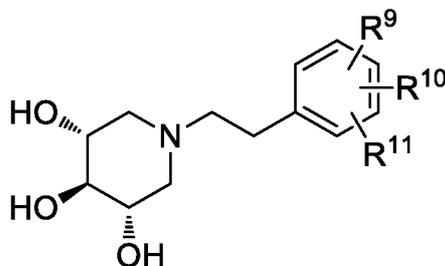
[0010] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ib)

где  $R^7$  и  $R^8$  независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из: H, F, Cl,  $C_1$ -алкила,  $OCH_3$ , фенила, циклопропила, винила, метоксиметила, дифторметила, 1,1-дифторэтил-1-ила, 2-фторпропан-2-ила и/или  $CF_3$ .

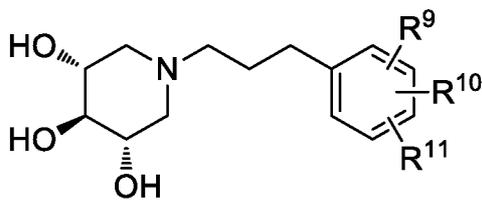
[0011] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ic)

где  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо могут быть 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,  $C_1$ -алкила, циклопропила, пропен-2-ила,  $OCH_3$  и/или  $CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 4-морфолино, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила.

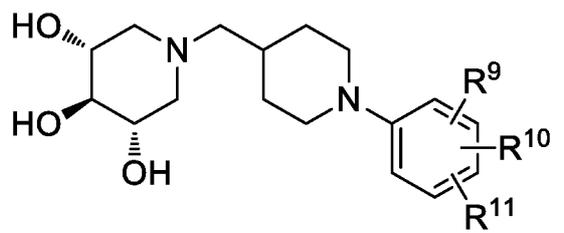
[0012] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Id)

где  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl,  $C_1$ -алкила, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила, метоксиметила,  $C_1$ -алкокси и/или  $CF_3$ , при условии, что по меньшей мере один из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  является иным, чем H.

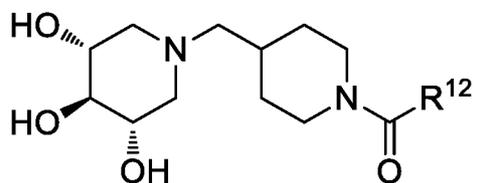
[0013] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ie)

где  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из H, F, Cl,  $C_1$ -алкила, циклопропила, винила, 2-фторпропан-2-ила, метоксиметила,  $C_1$ -алкокси и/или  $CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из H, F и  $CF_3$ .

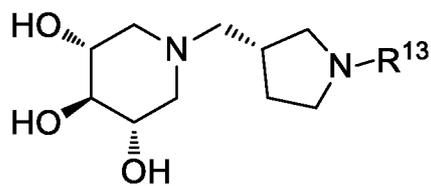
[0014] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемая соль:



(If)

где  $R^{12}$  может быть выбран из группы, состоящей из  $C_1$ -алкила,  $C_3$ -7-циклоалкила, фенила, тиофен-3-ила, фенилметила или циклопентилметила, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F,  $C_1$ -алкилом,  $OCH_3$  и/или  $CF_3$ .

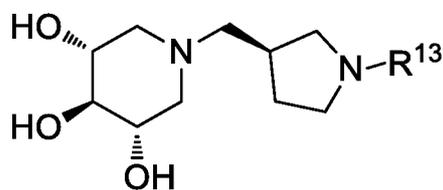
[0015] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ig)

где  $R^{13}$  может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-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,  $C_1$ -алкоксилем,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^{13}$  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)пиримидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

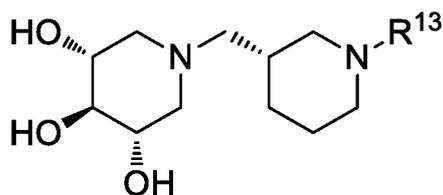
[0016] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ih)

где  $R^{13}$  может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-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,  $C_1$ -алкоксилем,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^{13}$  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)пиримидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

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

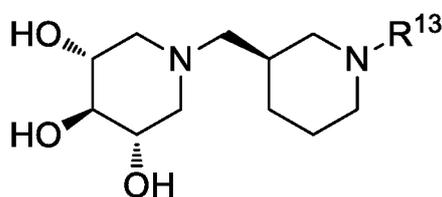


(Ii)

где  $R^{13}$  может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила,

пиридин-3-ила, пиридин-4-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<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>13</sup> 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)пиримидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

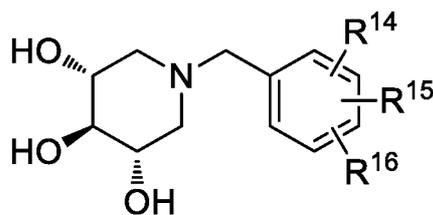
[0018] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложено соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ij)

где R<sup>13</sup> может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-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<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>13</sup> 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)пиримидин-5-ила и 4-(трифторметил)тиазол-2-ила.

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



(Ik)

где R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо могут быть выбраны из группы, состоящей из H, F,

Cl, C<sub>1</sub>-алкила, фенила, пирролидин-1-ила, пиперидин-1-ила, C<sub>1</sub>-алкокси, циклопропилметокси, фенокси и/или CF<sub>3</sub>, при условии, что по меньшей мере один из R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> является иным, чем H.

[0020] В альтернативных воплощениях соединение может представлять собой пролекарство; соединение может ингибировать нелизосомальную глюкозилцерамидазу (GBA2); соединение может ингибировать GBA2 (например, GBA2 млекопитающего); соединение может ингибировать GBA2 дикого типа; или соединение может ингибировать мутантную форму GBA2.

[0021] 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) или формулы (Ik) может проявлять повышенную селективность и/или проницаемость.

[0022] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik) может проявлять повышенную селективность и/или проницаемость.

[0023] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia), формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik) может проявлять повышенную селективность и/или проницаемость.

[0024] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia), формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ic) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ie) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ig) или формулы (Ih) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ii) или формулы (Ij) может проявлять повышенную селективность. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ik) может проявлять повышенную селективность.

[0025] В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia), формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В

альтернативных воплощениях соединение формулы (Ia) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ic) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ie) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ig) или формулы (Ih) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ii) или формулы (Ij) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*. В альтернативных воплощениях соединение формулы (Ik) может достигать более высоких концентраций в головном мозге при введении *in vivo*.

[0026] В альтернативных аспектах изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0027] 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-телеангиэктазию (A-T), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блута (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 и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17),

атаксию Фридрейха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, 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 липофуциноз (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 или болезнь Вильсона.

[0028] Лизосомная 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 Сандхоффа или болезнь Тея-Сакса.

[0029] 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), внутривенный 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).

[0030] 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 из формулы (Ia), формулы (Ic), формулы (Ie), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij) или формулы (Ik) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В

альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы лечения неврологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту эффективного количества соединения формулы (Ik) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

[0031] В альтернативных воплощениях введение может снижать уровень ферментативной активности GBA2 у субъекта. В альтернативных воплощениях введение может модулировать уровни глюкозилцерамида и/или гликофинголипидов 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-фосфата (S1P) у субъекта. Субъектом может быть человек.

[0032] В альтернативных аспектах изобретения предложено применение соединения эффективного количества соединения формулы (I), включая соединения любой одной или более формул (Ia)-(Ik), 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.

[0033] Это краткое изложение сущности изобретения необязательно описывает все признаки изобретения.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

[0034] Согласно изобретению предложены, в части, соединения для ингибирования нелизосомальной глюкозилцерамидазы (GBA2) и их применение.

[0035] Под “нелизосомальной глюкозилцерамидазой” или “GBA2” подразумевается нелизосомальный мембрана-ассоциированный фермент, локализованный на цитоплазматической стороне мембраны ER и Гольджи, обладающий глюкозилцерамидазной активностью (EC 3.2.1.45), который катализирует гидролитическое расщепление бета-глюкозидной связи гликолипида глюкозилцерамида. Альтернативные названия GBA2 включают: NLGаза, 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 ANEFTEKRKP FQANNVSLSN MIKHIGMLR

     130          140          150          160          170          180
YLQWWYRKTH VEKKTPIFIDM INSVPLRQIY GCPLGGIGGG TITRGWRGQF CRWQLNPGMY

     190          200          210          220          230          240
QHRTVIADQF TVCLRREGQT VYQQVLSLER PSVLRSWNWG LCGYFAFYHA LYPRAWTVYQ

     250          260          270          280          290          300
LPGQNVTLTC RQITPILPHD YQDSSLPGV VFWDVENEGD EALDVSIMFS MRNGLGGGDD

     310          320          330          340          350          360
APGGLWNEPF CLERSGETVR GLLLHNHTLP NPYTMAVAAR VTAATTVTHI TAFDPDSTGQ

     370          380          390          400          410          420
QVWQDLLQDG QLDSPTGQST PTQKGVGIAG AVCVSSKLRP RGQCRLEFSL AWDMPRIMFG

     430          440          450          460          470          480
AKGQVHYRRY TRFFGQDGDA APALSHYALC RYAEWEERIS AWQSPVLDDR SLPAWYKSAL

     490          500          510          520          530          540

```

FNELYFLADG GTVWLEVLED SLPEELGRNM CHLRPTLRDY GRFGYLEGQE YRMYNTYDVH  
           550                  560                  570                  580                  590                  600  
 FYASFALIML WPKLELSLQY DMALATLRED LTRRRYLMSSG VMAPVKRRNV IPHDIGDPDD  
           610                  620                  630                  640                  650                  660  
 EPWLRVNAYL IHDTADWKDL NLKFVLQVYR DYYLTGDQNF LKDMWPVCLA VMESEMKFDK  
           670                  680                  690                  700                  710                  720  
 DHDGLIENGG YADQTYDGWV TTGPSAYCGG LWLAAVAVMV QMAALCGAQD IQDKFSSILS  
           730                  740                  750                  760                  770                  780  
 RGQEAYERLL WNGRYNYDS SSRPQSR SVM SDQCAGQWFL KACGLGEGDT EVFPTQHVVV  
           790                  800                  810                  820                  830                  840  
 ALQTI FELNV 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)

[0036] В альтернативных воплощениях GBA2 человека может иметь нуклеиновокислотную последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

[0037] 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.

[0038] 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 (GСаза) 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, сахаразы, мальтазы, изомальтазы, сахаразы-изомальтазы, глюкоамилазы, мальтазы-глюкоамилазы, глюкозилцерамидсинтазы, альфа-глюкозидазы II, ER альфа-глюкозидазы, интестинальные альфа-глюкозидазы, гликогенфосфорилазы, кислая альфа-глюкозидаза, бета-гексозаминидаза, O-GlcNAcаза, GСаза 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  $Ki_{(другая\ молекула)}/Ki_{(GBA2)}$ , 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.

[0039] В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут специфически связывать человеческую нелизосомальную глюкозилцерамидазу (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 ингибирования составляет менее примерно 30% в анализе, описанном ниже для ингибирования крысиной интестинальной глюкозидазы. В некоторых воплощениях “по существу не ингибировать” означает, что процент ингибирования составляет менее примерно 20% в анализе, описанном для ингибирования крысиной интестинальной глюкозидазы. В некоторых воплощениях “по существу не ингибировать” означает, что процент ингибирования составляет менее примерно 10% в анализе, описанном для ингибирования крысиной интестинальной глюкозидазы.

[0040] 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,” “ингибирование” 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 ингибирование не требует полного ингибирования. В некоторых воплощениях ингибирование может быть временным.

[0041] 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.

[0042] 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 гликофинголипидов. 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 гликофинголипидов, и/или уровни ганглиозида GM1 в головном мозге.

[0043] В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни активности GСазы и/или уровни белка GСазы *in vivo* и могут быть эффективными в лечении состояний, которые требуют усиления активности GСазы или отвечают на усиление активности GСазы. В некоторых воплощениях одно или более соединений по настоящему изобретению могут повышать уровни активности GСазы и/или уровни белка GСазы *in vivo* специфически посредством взаимодействия с GBA2 и могут быть эффективными в лечении состояний, которые требуют усиления активности GСазы или отвечают на усиление активности GСазы. 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 GСазой дикого типа или мутантной формой GСазы.

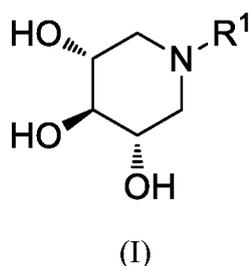
[0044] В некоторых воплощениях одно или более соединений по изобретению могут проявлять повышенную проницаемость. Проницаемость может быть оценена с использованием различных стандартных экспериментальных методов, включая, без ограничения, перфузию *in situ*, тканевую диффузию *ex vivo*, клеточные монослои *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 мембраны (например, анализ РАМРА (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 целночисленное значение от примерно 10% до примерно 100%, например примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или свыше 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  $2 \times 10^{-6}$  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  $2 \times 10^{-6}$  см/с до  $40 \times 10^{-6}$  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 целночисленное значение от примерно 10% до примерно 100%, например примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или свыше 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).

[0045] “Эталонное соединение” или “контроль” может представлять собой углеводный миметик иминосакхара, 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).<sup>26</sup>

[0046] В некоторых воплощениях согласно изобретению предложены соединения, описанные в общем формулой (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Ik), и их соли, пролекарства и энантиомерные формы:



как изложено для формулы (I): R<sup>1</sup> может представлять собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n может быть равно 1, 2 или 3, и R<sup>2</sup> может представлять собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, C<sub>1</sub>-алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1Н-пиразол-4-илом;

где R<sup>3</sup> может представлять собой C<sub>1</sub>-алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, C<sub>1</sub>-алкокси, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

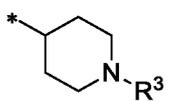
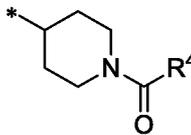
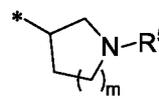
где R<sup>4</sup> может представлять собой C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-7циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

где m может быть равно 1 или 2; и

где R<sup>5</sup> может представлять собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

[0047] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup>, как изложено для формулы (I), может представлять собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n может быть равно 1, 2 или 3, и R<sup>2</sup> может представлять собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил,

1-циклогексилазетидин-3-ил, ,  или , каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества

заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, C<sub>1</sub>-алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом; где R<sup>3</sup> может представлять собой C<sub>1</sub>-алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, C<sub>1</sub>-алкокси, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и где R<sup>4</sup> может представлять собой C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>3-7</sub>-циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или цикlopентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и где m может быть равно 1 или 2; и где R<sup>5</sup> может представлять собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилом, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>, при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

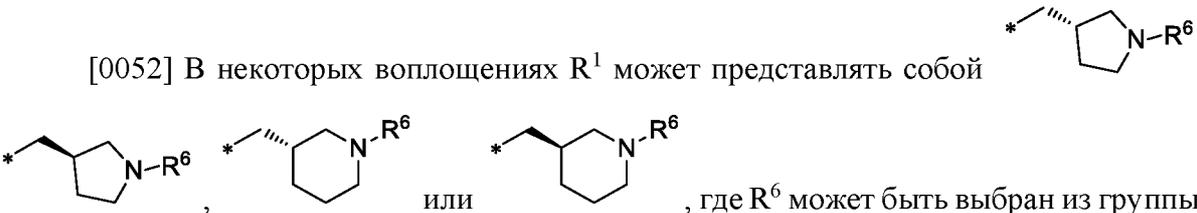
[0048] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup>, как изложено для формулы (I), может представлять собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n может быть равно 1 или 2, и R<sup>2</sup> может представлять собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, 4-(трифторметокси)циклогексил, 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-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, тиофен-2-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<sub>1</sub>-алкилом, циклопропил, винилом, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C<sub>1</sub>-алкокси и/или CF<sub>3</sub>, при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой 3-фенилпропил.

[0049] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой бензил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, C<sub>1</sub>-алкокси, циклопропилметокси, фенокси и/или CF<sub>3</sub>, при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил.

[0050] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой фенилэтил, возможно 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<sub>1</sub>-алкилом, циклопропил, пропен-2-илом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>.

[0051] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>3</sub>-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, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>.

[0052] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой  , где R<sup>6</sup> может быть выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, тиофен-3-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]тиазол-2-ила, фенилкарбонила, триазол-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, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксил, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>.

[0053] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n может быть равно 1, и R<sup>2</sup> 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, C<sub>1-6</sub>-алкилом, циклопропилем, винилом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C<sub>1-6</sub>-алкокси и/или CF<sub>3</sub>.

[0054] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> 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-(*трет*-бутил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*трет*-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, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)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, фенетил, 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-циклопропил-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-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)фенетил, 4-((тетрагидро-2H-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-трифторэтил)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-циклопентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклопентанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1s,4s)-4-(*mpem*-бутил)-циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-((1r,4r)-4-(*mpem*-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-1H-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-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-(*орто*-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)пиримидин-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-(орто-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-1H-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)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(бензо[d]тиазол-4-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-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-

ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, 1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил, 4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил, ((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил, (4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил, (4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил, 4-бутоксibenзил, 4-(пентилокси)бензил, 4-(циклопропилметокси)бензил, 4-феноксibenзил или [1,1'-бифенил]-4-илметил.

[0055] В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> может представлять собой (4-этилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*трет*-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, ((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)метил, 2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил, 2,5-дифторфенетил, 3-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-циклопропил-2,6-дифторфенетил, 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-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил, 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, (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, (2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил,

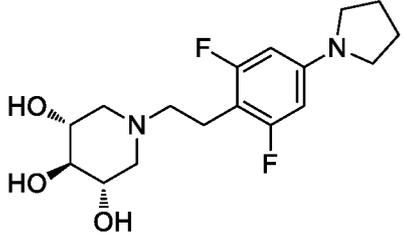
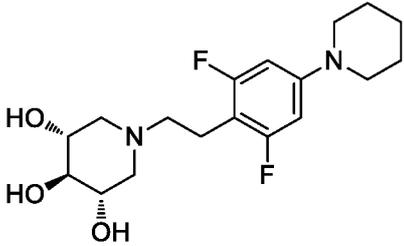
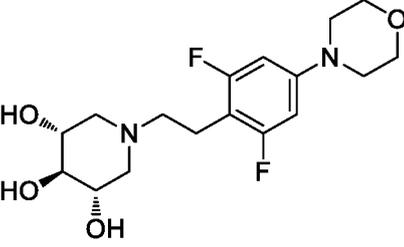
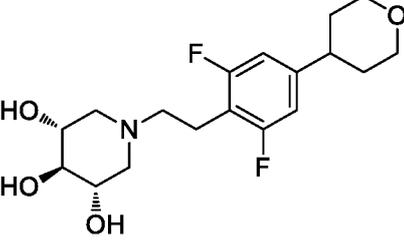
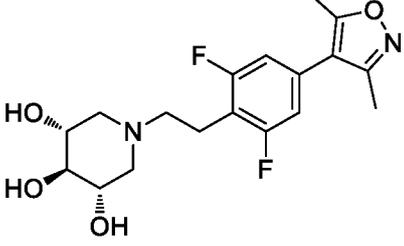
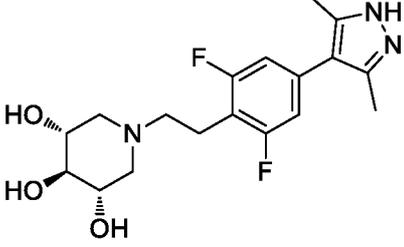
(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-фторфенил)-пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*орто*-толил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметокси)-фенил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(*орто*-толил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил, ((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)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(бензо[d]тиазол-4-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-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((1*s*,4*S*)-4-(1,1-дифторэтил)-циклогексил)-метил, ((1*r*,4*R*)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, ((1*r*,4*R*)-4-(трифторметокси)-циклогексил)метил или (4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил, (4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, 4-бутоксibenзил, 4-(пентилокси)бензил, 4-феноксibenзил или [1,1'-бифенил]-4-илметил.

[0056] В конкретных воплощениях изобретения соединения формулы (I) включают соединения, представленные в Таблице 1.

Таблица 1

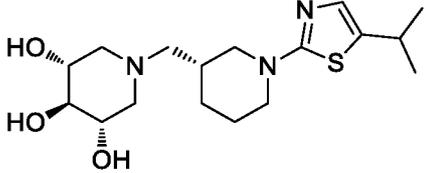
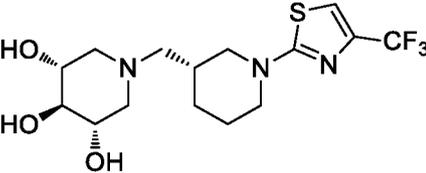
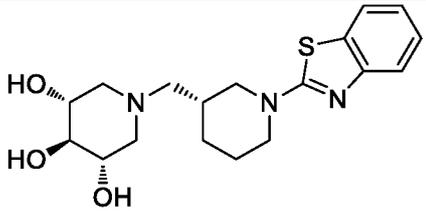
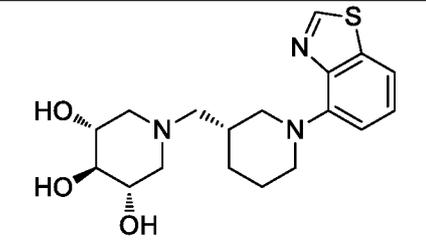
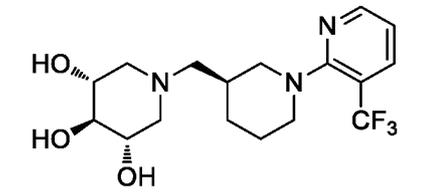
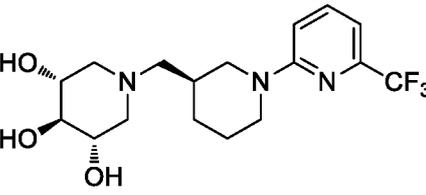
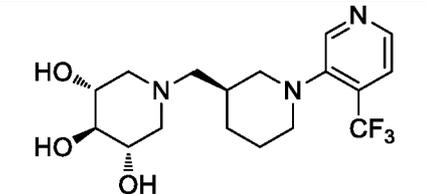
Пример	Название	Структура
1	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1-(((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
2	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
3	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
4	(3S,4r,5R)-1-(2-циклогексилэтил)пиперидин-3,4,5-триол	
5	(3S,4r,5R)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
6	(3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
7	(3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
8	(3S,4r,5R)-1-(3,4-дихлорфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
9	(3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
10	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
11	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
12	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
13	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
14	(3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
15	(3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
16	(3S,4R,5R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол	
17	(3S,4R,5R)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол	
18	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(орто-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
19	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
20	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
21	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
22	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
23	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
24	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-	

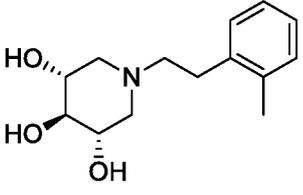
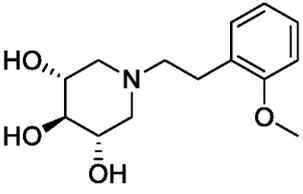
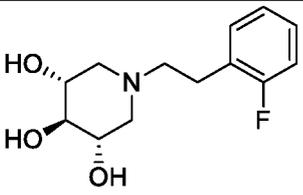
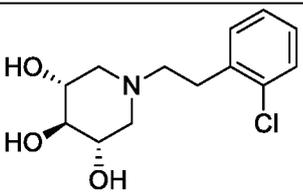
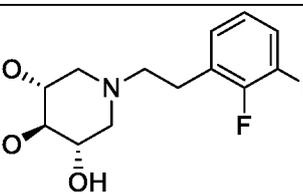
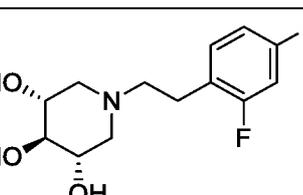
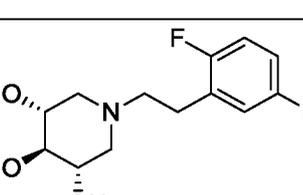
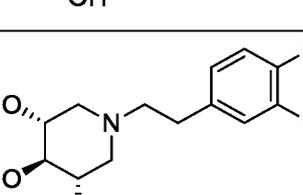
Пример	Название	Структура
	3,4,5-триол	
25	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
26	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
27	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
28	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
29	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
30	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
31	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

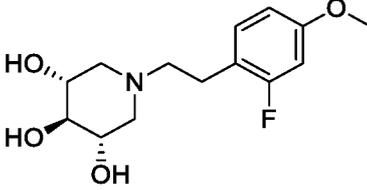
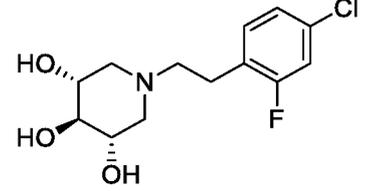
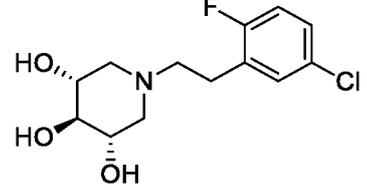
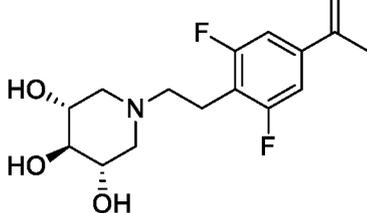
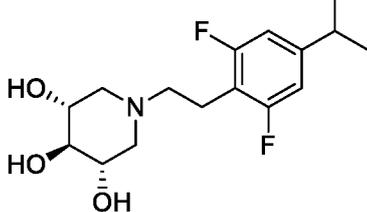
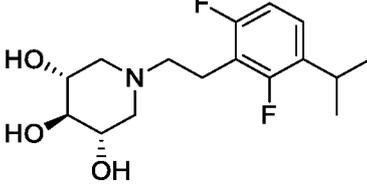
Пример	Название	Структура
32	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
33	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
34	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
35	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
36	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
37	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
38	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
39	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

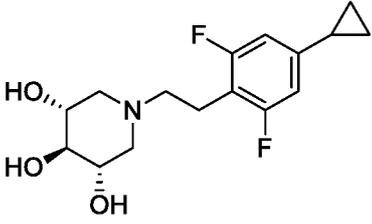
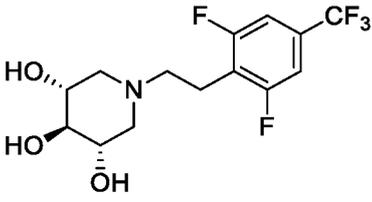
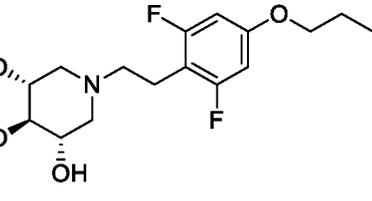
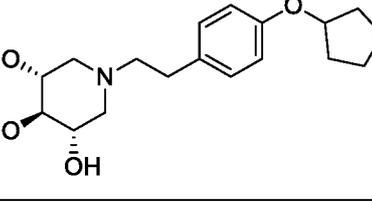
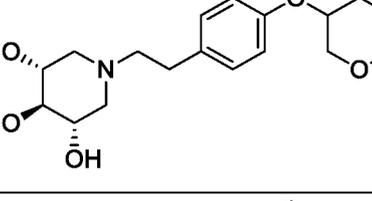
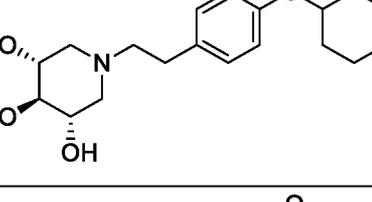
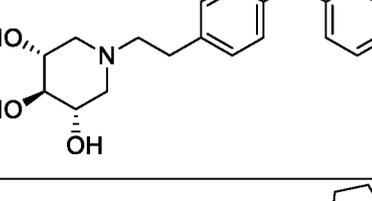
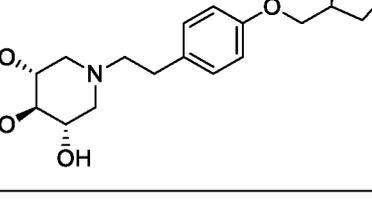
Пример	Название	Структура
40	(3S,4r,5R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3,4,5-триол	
41	(3S,4r,5R)-1-((4,4-диметилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
42	(3S,4r,5R)-1-((4,4-дифторциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
43	(3S,4r,5R)-1-((4,4-дихлорциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
44	(3S,4r,5R)-1-((4-этилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
45	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-винилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
46	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
47	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-изопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
48	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(трет-бутил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
49	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(трет-бутил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

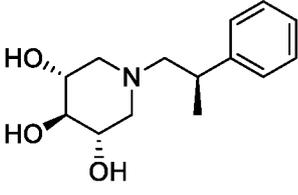
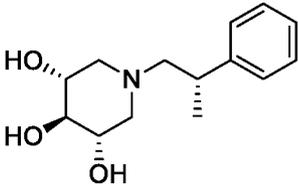
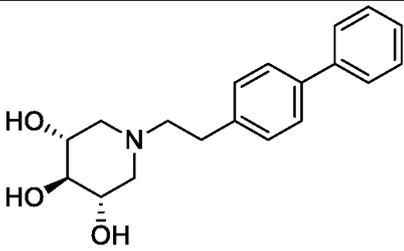
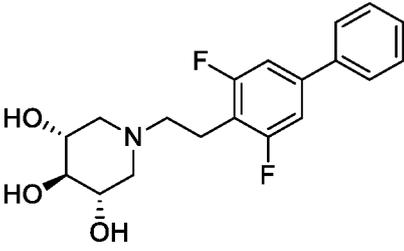
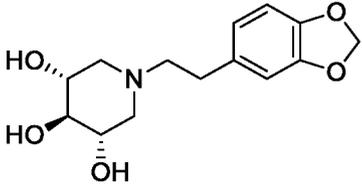
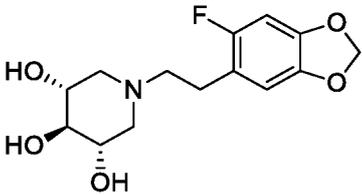
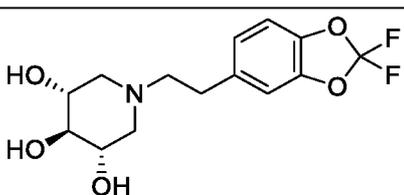
Пример	Название	Структура
50	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
51	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
52	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
53	(3S,4r,5R)-1-((4-(метоксиметил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
54	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
55	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
56	(3S,4r,5R)-1-((4-фенилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
57	(3S,4r,5R)-1-(спиро[2.5]октан-6-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
58	(3S,4r,5R)-1-(спиро[3.5]нонан-7-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
59	(3S,4r,5R)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	

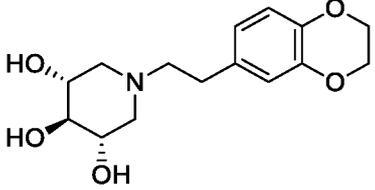
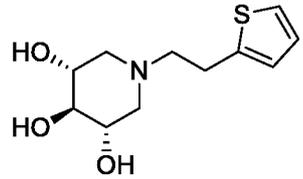
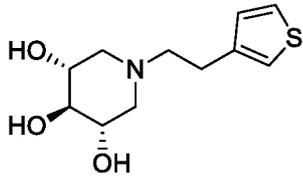
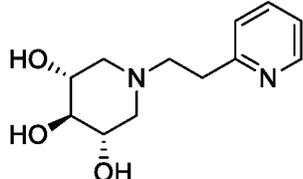
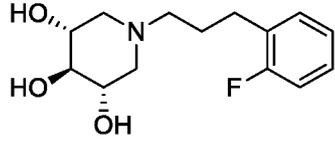
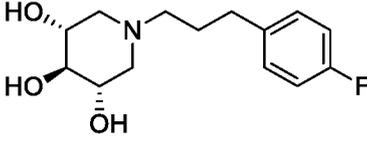
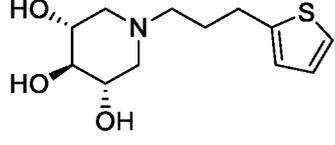
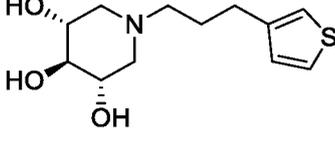
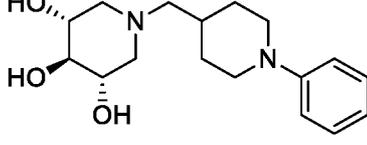
Пример	Название	Структура
60	(3S,4R,5R)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
61	(3S,4r,5R)-1-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
62	(3S,4r,5R)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
63	(3S,4r,5R)-1-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
64	(3S,4R,5R)-1-(2-((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-пиперидин-3,4,5-триол	
65	(3S,4R,5R)-1-(2-((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-пиперидин-3,4,5-триол	
66	(3S,4R,5R)-1-(2-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
67	(3S,4r,5R)-1-фенетилпиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
68	(3S,4r,5R)-1-(2-метилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
69	(3S,4r,5R)-1-(2-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
70	(3S,4r,5R)-1-(2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
71	(3S,4r,5R)-1-(2-хлорфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
72	(3S,4r,5R)-1-(2,3-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
73	(3S,4r,5R)-1-(2,4-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
74	(3S,4r,5R)-1-(2,5-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
75	(3S,4r,5R)-1-(3,4-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
76	(3S,4r,5R)-1-(2-фтор-4-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
77	(3S,4r,5R)-1-(4-хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
78	(3S,4r,5R)-1-(5-хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
79	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
80	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
81	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-изопропилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
82	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-3-изопропилфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
83	(3S,4r,5R)-1-(4-циклопропил-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
84	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
85	(3S,4r,5R)-1-(4-бутоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
86	(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
87	(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
88	(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
89	(3S,4r,5R)-1-(4-феноксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
90	(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
91	(3S,4R,5R)-1-((R)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
92	(3S,4S,5R)-1-((S)-2-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
93	(3S,4r,5R)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
94	(3S,4r,5R)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
95	(3S,4r,5R)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
96	(3S,4r,5R)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
97	(3S,4r,5R)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
98	(3S,4r,5R)-1-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
99	(3S,4r,5R)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
100	(3S,4r,5R)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
101	(3S,4r,5R)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
102	(3S,4r,5R)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
103	(3S,4r,5R)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
104	(3S,4r,5R)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
105	(3S,4r,5R)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол	
106	(3S,4r,5R)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

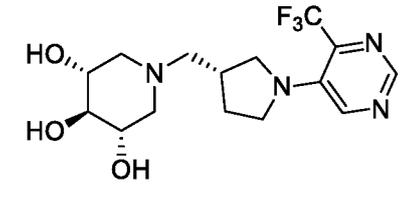
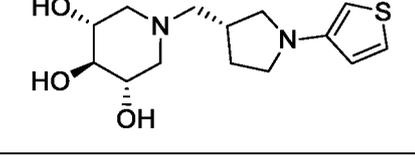
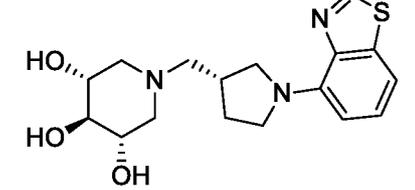
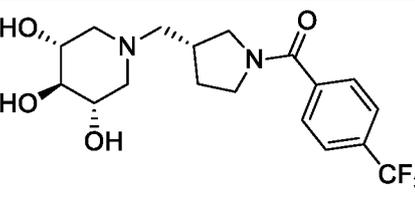
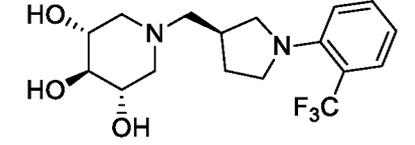
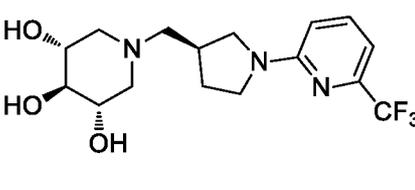
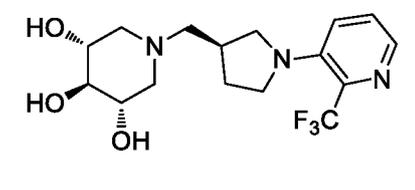
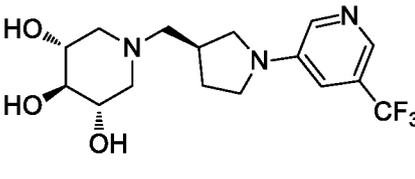
Пример	Название	Структура
107	(3S,4r,5R)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
108	(3S,4r,5R)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
109	(3S,4r,5R)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
110	(3S,4r,5R)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
111	(3S,4r,5R)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
112	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
113	(3S,4r,5R)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол	
114	(3S,4r,5R)-1-((1-(пиперидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
115	(3S,4r,5R)-1-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
116	2-метил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	
117	2,2-диметил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	
118	1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
119	3-метил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
120	3,3-диметил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он	
121	2-циклопентил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
122	циклопропил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
123	циклобутил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
124	циклопентил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
125	циклогексил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	

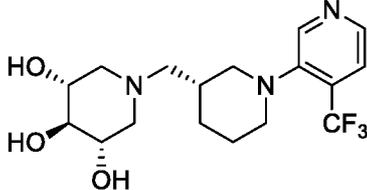
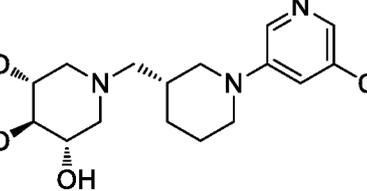
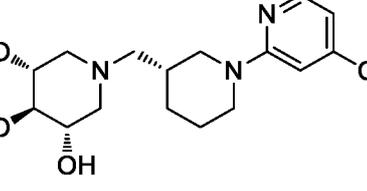
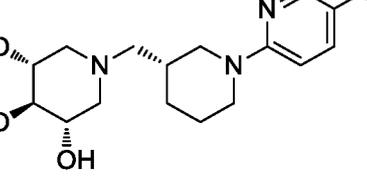
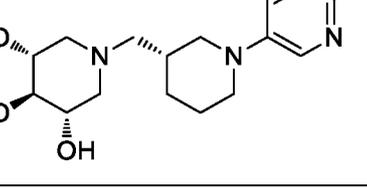
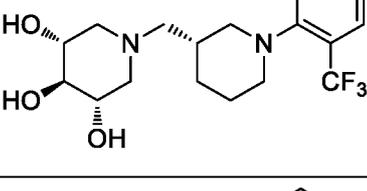
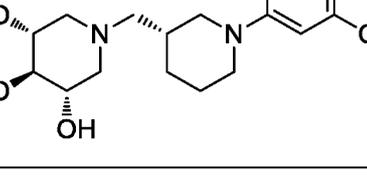
Пример	Название	Структура
126	((1 <i>s</i> ,4 <i>S</i> )-4-( <i>tert</i> -бутил)циклогексил)(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
127	((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i> )-4-( <i>tert</i> -бутил)циклогексил)(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
128	(4-метоксициклогексил)(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
129	(4-(трифторметил)циклогексил)(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
130	фенил(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
131	(3-(трифторметил)фенил)(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
132	2-фенил-1-(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон	
133	тиофен-3-ил(4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
134	N-циклогексил-4-(((3 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>R</i> )-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид	

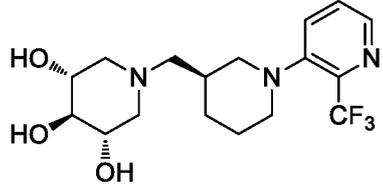
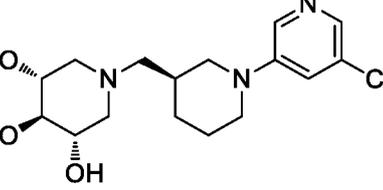
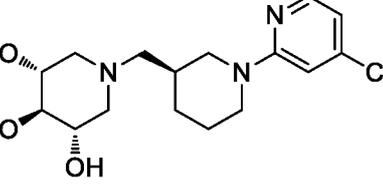
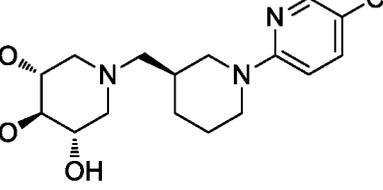
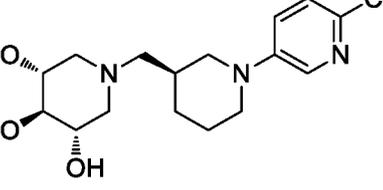
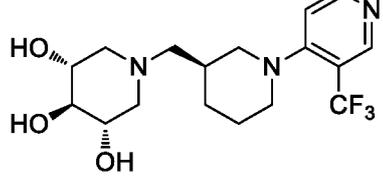
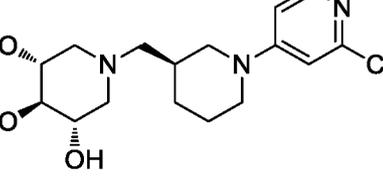
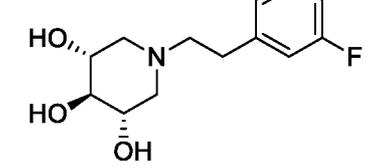
Пример	Название	Структура
135	N-циклогексил-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид	
136	(3S,4S,5R)-1-((1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
137	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-фенилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
138	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
139	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
140	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-фторфенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
141	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
142	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
143	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
144	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
145	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
146	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
147	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
148	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
149	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
150	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
151	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
152	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
153	(3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
154	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
155	(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон	
156	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
157	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
158	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
159	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
160	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
161	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
162	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
163	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
164	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
165	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(орто-толил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
166	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-фторфенил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
167	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
168	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
169	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
170	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
171	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
172	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
173	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

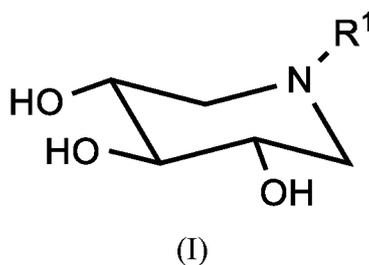
Пример	Название	Структура
174	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
175	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
176	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
177	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
178	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
179	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
180	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
181	(3S,4R,5R)-1-(3-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
182	(3S,4r,5R)-1-(4-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
183	(3S,4r,5R)-1-(3-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
184	(3S,4r,5R)-1-(4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	
185	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
186	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
187	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
188	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
189	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол	
190	(3S,4r,5R)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	

Пример	Название	Структура
191	циклогексил(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	
192	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
193	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
194	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
195	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
196	(3S,4r,5R)-1-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	
197	(3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол	
198	(3S,4r,5R)-1-(4-пентилокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	

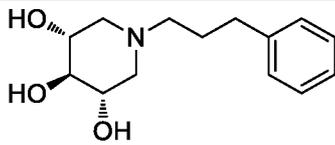
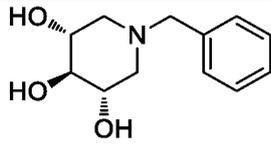
Пример	Название	Структура
199	(3S,4r,5R)-1-(4-бутоксидифторбензил)пиперидин-3,4,5-триол	
200	(3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	
201	(3S,4r,5R)-1-(4-феноксидибензил)пиперидин-3,4,5-триол	
202	(3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	
203	(3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	
204	(3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	
205	(3S,4r,5R)-1-(2-тиофенилметил)пиперидин-3,4,5-триол	

[0057] Как будет понятно специалисту в данной области, формула (I), указанная выше, может быть также представлена альтернативно следующим образом:



[0058] В альтернативных воплощениях изобретения Соединения **A** и **B** в Таблице 2 специально исключены из соединений, представленных в формуле (I) или формуле (Id).

Таблица 2

Соединение	Название	Структура
А	(3S,4r,5R)-1-(3-фенилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	
В	(3S,4r,5R)-1-бензилпиперидин-3,4,5-триол	

[0059] 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.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] “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.

[0063] “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.

[0064] “Алкокси” относится к группе формулы  $-OR_a$ , где каждый  $R_a$  независимо представляет собой  $C_{1-10}$ алкильную, или  $C_{1-6}$ алкильную, или  $C_{1-5}$ алкильную группу, как описано в данном документе. Алкоксигруппа(ы) возможно может быть замещена, как описано в данном документе.

[0065] “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, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F и CN.

#### Терапевтические показания

[0066] 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 C, муколипидоз типа IV и болезнь Сандхоффа, 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.

[0067] В альтернативных воплощениях одно или более соединений по изобретению могут быть также полезны лечению 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 как 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 Сандхоффа, 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 гликофинголипидов и/или гомеостаза. Также охвачен способ защиты или лечения клеток-мишеней, экспрессирующих GBA2, нарушение регуляции которых может приводить к заболеванию или патологии.

[0068] 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 Сандхоффа); и предупреждения или лечения заболеваний печени (например, неалкогольного стеатогепатита (NASH)).

[0069] В альтернативных воплощениях согласно изобретению предложены способы ингибирования фермента GBA2 у субъектов-животных, таких как ветеринарные субъекты и субъекты-люди.

[0070] 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.

[0071] 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.

[0072] 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-телеангиэктазию (А-Т), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блута (Bluit), мозжечковую атаксию, болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), 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 (ЕТ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фибромиалгию, лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17), атаксию Фридрейха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, 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 Крейтцфельда-Якоба (СJD), вариант болезни Крейтцфельда-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.

[0073] 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 Сандхоффа и болезнь Тея-Сакса.

[0074] Заболевания печени, которые можно лечить соединением по изобретению, могут включать, 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), внутripеченочный холестаза 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).

[0075] 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.

[0076] 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 Сандхоффа.

Фармацевтические и ветеринарные композиции, дозировки и введение

[0077] 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)-(Ik).

[0078] Соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Ik), 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.

[0079] Как правило, соединение по изобретению может быть введено 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)-(Ik).

[0080] 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 (Ronirol®, 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), Dihydropyridine® (DAR-0100), Dinapsoline®, Doxanthrine®, эпикриптин (бета-дигидроэргокриптин), N-н-пропилнорапоморфин (NPA), квинаголид (Norprolac®), Roxindol® (EMD-49,980), Sumanitrole® (PNU-95,666), пардопрунокс, аплиндор и т.д.;

• Ингибиторы моноаминоксидазы-B (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®, Norgestic®, 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 аденозина A<sub>2A</sub>, 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, АВТ-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 (ТАК0147), ганстигмин, NP7557 и т.д.;

- Атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин и т.д.; или
- Модафинил (Alertec®, Modavigil®, Provigil®).

[0081] 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).

[0082] 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 GСаза, таким как имиглуцераза (Cerezyme®), авелаглуцераза альфа (VPRIV®), талиглуцераза 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 (Bonafos®, Loron®), тилудронат (Skelid®), памидронат (APD®, Aredia®), неридронат (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®, вальпроат, вальпроевая кислота), Zonegran® (зонисамид), Valium® (диазепам), Ativan® (лоразепам) Klonopin® (клоназепам), Fycompa® (перампанел), Oxtellar XR® (окскарбазепин) и т.д.; или

- Генную терапию.

[0083] 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).

[0084] 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 метаболитическому 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.

[0085] 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 гидроксидной, амино или меркапто связана с любой группой, которая при введении пролекарства соединения по

изобретению субъекту-млекопитающему, отщепляется с образованием свободной группы гидроксильной, 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.

[0086] 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 V. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0087] Подходящие пролекарственные формы одного или более соединений по изобретению могут включать воплощения, в которых одна или более ОН групп, которые показаны в формуле (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Ik), может быть защищена в виде ОС(О)R, где R может представлять собой возможно замещенный C<sub>1</sub>-алкил. В этих случаях сложноэфирные группы могут гидролизироваться *in vivo* (например в жидкостях организма), высвобождая ОН группы и высвобождая активные соединения. Предпочтительные воплощения пролекарств по изобретению могут включать соединения формулы (I), включая любую одну или более из формул (Ia)-(Ik), где одна или более ОН групп могут быть защищены ацетатом, например как ОС(О)СН<sub>3</sub>.

[0088] Соединения по изобретению, или для применения согласно изобретению, могут быть предоставлены сами по себе или в комбинации с другими соединениями в присутствии липосомы, наночастицы, адъюванта 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.

[0089] “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.

[0090] 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.

[0091] “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, трифторуксусная 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.

[0092] “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, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, 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.

[0093] 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, гидрабамин, сукцинат,

гидробромид, таннат, гидрохлорид, тартрат, гидроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, изотионат, триэтиодид, лактат, паноат, валерат и тому подобное.

[0094] 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, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетил-амин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан и тетраметиламмония гидроксид.

[0095] 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.

[0096] 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 К. 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, 20<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins, (2000). Композиции для парентерального введения

могут содержать, например, эксципиенты, 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.

[0097] Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить пероральным или не пероральным путем, например внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, интрацестернальным 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, суппозитория, pessaries. 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.

[0098] 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 ингибирования активности GBA2.

[0099] “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 ингибирование GBA2, снижение уровней ферментативной активности GBA2, ингибирование 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 ингибирование GBA2, снижение уровней ферментативной активности GBA2, ингибирование 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.

[00100] В альтернативных воплощениях в лечении или предупреждении состояний, при которых может требоваться ингибирование 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.

[00101] 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.

[00102] 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 ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ). 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

[00103] 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 гликофинголипидов, истощением гликофинголипидов, и для исследования лечения заболеваний и расстройств, которые могут быть связаны с недостаточностью GBA2, сверх-экспрессией GBA2, накоплением глюкозилцерамида, истощением глюкозилцерамида, накоплением гликофинголипидов, истощением гликофинголипидов. 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 Сандхоффа; или заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[00104] Эффективность соединения в лечении патологии, ассоциированной с лизосомной болезнью накопления (например, болезнью Гоше, болезнью Ниманна-Пика типа С, муколипидозом типа IV или болезнью Сандхоффа), 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<sup>13,14,16,17,27</sup>.

[00105] 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**

[00106] Нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации воплощений изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие.

#### Сокращения

ABCN = 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил)

DAST = диэтиламиносеры трифторид

DCM = дихлорметан

DIPEA = диизопропилэтиламин

DMF = *N,N*-диметилформамид

DMA = диметилацетамид

DMP = периодинан Десс-Мартина

Et<sub>2</sub>O = диэтиловый эфир

LAH = алюмогидрид лития

MeOH = метанол

MsCl = метансульфонилхлорид

КТ = комнатная температура

RuPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил

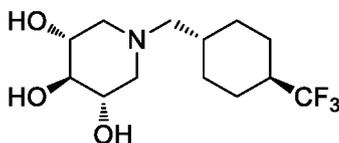
TBDMSCl = *трет*-бутилдиметилсилилхлорид

TFA = 2,2,2-трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

### Пример 1

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



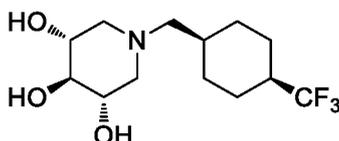
[00107] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (30 мг, 0,074 ммоль) и (1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексанкарбальдегида (20 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли HOAc (2 капли), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (31 мг, 0,15 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидина в виде масла (40 мг, 95%). ИЭР МС (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) *m/z* 568,31 [M + H]<sup>+</sup>.

[00108] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (40 мг, 0,070 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 0,35 мл, 0,35 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого

вещества (15 мг, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.54-3.45 (m, 2H), 3.09 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.22 (d,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 6H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.44-1.26 (m, 2H), 1.05-0.89 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  298,16  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 2

#### (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00109] DIPEA (0,52 мл, 3,0 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (400 мг, 0,99 ммоль) и 4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты (292 мг, 1,49 ммоль) в DMF (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , затем добавляли HATU (566 мг, 1,49 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 30$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением ((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона в виде масла (274 мг, 48%). ИЭР МС  $m/z$  582,67  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

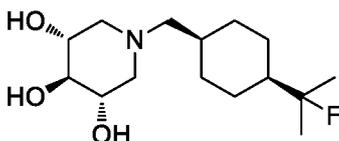
[00110] В раствор вышеуказанного вещества (94 мг, 0,16 ммоль) в безводном THF (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли LАН (25 мг, 0,65 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили медленно насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидина в виде масла (45 мг, 50%). ИЭР МС  $m/z$  568,69  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00111] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (40 мг, 0,07 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1M в DCM, 0,35 мл, 0,35 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали

флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (16 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.54-3.45 (m, 2H), 3.10 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.35 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.74-1.48 (m, 8H); ИЭР МС  $m/z$  298,16  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 3

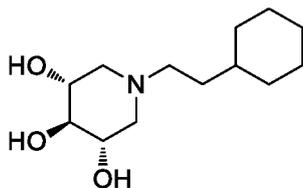
#### (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00112] При  $-78^\circ\text{C}$  и под Ar в раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,70 г, 1,7 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 10,0 мл, 10,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток промывали смесью EtOAc/гексаны (1:1) ( $3 \times 20$  мл) и сушили в глубоком вакууме в течение ночи с получением HCl-соли в виде бледно-желтого твердого вещества. Под Ar смесь вышеуказанного твердого вещества (0,16 г, 0,94 ммоль), *cis*-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексанкарбальдегида (0,18 г, 1,0 ммоль), NaOAc (0,082 г, 1,0 ммоль) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,15 г, 2,4 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл) и концентрировали досуха при  $40^\circ\text{C}$ , и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,058 г, 21%, две стадии) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.49 (ddd,  $J = 10.2, 8.8, 4.7$  Гц, 2H), 3.09 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 2.94 (ddd,  $J = 10.7, 4.8, 1.6$  Гц, 2H), 2.37 (d,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.33-1.10 (m, 8H, включая 1.27 (d,  $J = 21.8$  Гц, 6H)); ИЭР МС  $m/z$  290,216  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 4

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

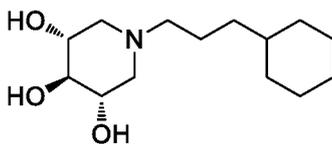


[00113] Смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,20 г, 0,50 ммоль), (2-бромэтил)циклогексана (0,30 г, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,22 г, 1,7 ммоль) в безводном DMF (5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). После экстракции EtOAc (3 × 10 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 15 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:5) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(2-циклогексилэтил)пиперидина в виде бледно-желтого твердого вещества (0,23 г, 90%). ИЭР МС  $m/z$  514,338 [M + H]<sup>+</sup>.

[00114] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,23 г, 0,45 ммоль) в безводном DCM (6 мл) добавляли VCl<sub>3</sub> (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 концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:5) с получением (3S,4r,5R)-1-(2-циклогексилэтил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,075 г, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.67 (d, *J* = 4.3 Гц, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.85 (td, *J* = 8.7, 4.3 Гц, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 10.2, 4.6, 1.5 Гц, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 7H), 1.35-1.04 (m, 6H), 0.97-0.76 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  244,194 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 5

#### (3S,4r,5R)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидин-3,4,5-триол



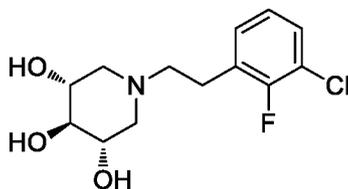
[00115] Смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,15 г, 0,37 ммоль), (3-бромпропил)циклогексана (0,30 г, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,22 г, 1,7 ммоль) в безводном DMF (4 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при КТ и разбавляли насыщенным водным

раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). После экстракции  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  мл) объединенный экстракт промывали рассолом ( $2 \times 15$  мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны, от 1:9 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0.16 г, 83%). ИЭР МС  $m/z$  528,351  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00116] При  $-78^\circ\text{C}$  и под  $\text{Ar}$  в раствор вышеуказанного вещества (0,15 г, 0,28 ммоль) в безводном  $\text{DCM}$  (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в  $\text{DCM}$ , 2,5 мл, 2,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , гасили  $\text{MeOH}$  и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,062 г, 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.67 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 4.65 (d,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 3.22 (dq,  $J = 13.5, 4.8$  Гц, 2H), 2.85 (td,  $J = 8.6, 4.3$  Гц, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.22 (t,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 1.79-1.53 (m, 7H), 1.37 (p,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 1.25-1.06 (m, 6H), 0.91-0.73 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  258,210  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 6

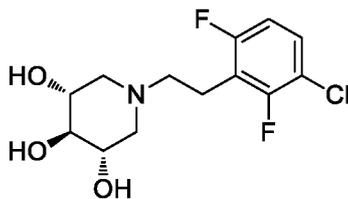
#### (3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол



[00117] (3S,4r,5R)-1-(3-Хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол синтезировали из (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина и 2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида с использованием методики, описанной в Примере 7.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32 (ddd,  $J = 8.5, 7.1, 1.7$  Гц, 1H), 7.24 (td,  $J = 7.2, 6.7, 1.7$  Гц, 1H), 7.10 (td,  $J = 7.9, 1.1$  Гц, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.12 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.89 (dd,  $J = 9.0, 6.5$  Гц, 2H), 2.67 (dd,  $J = 9.2, 6.3$  Гц, 2H), 2.04 (dd,  $J = 11.2, 10.3$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  290,06  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 7

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



[00118] При 0°C и под Ag в раствор ксилита (25,0 г, 164 ммоль) и имидазола (34,0 г, 500 ммоль) в безводном DMF (300 мл) добавляли TBDMSCl (54,5 г, 362 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч и затем разбавляли рассолом (1 л). Смесь экстрагировали EtOAc (4 × 150 мл), и объединенный экстракт промывали рассолом (1 л) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:1) с получением (6R,7r,8S)-2,2,3,3,11,11,12,12-октаметил-4,10-диокса-3,11-дисилатридекан-6,7,8-триола в виде белого твердого вещества (58,5 г, 94%). ИЭР MS *m/z* 403,224 [M + Na]<sup>+</sup>.

[00119] При 0°C и под Ag раствор вышеуказанного вещества (57,7 г, 152 ммоль) в безводном DMF (200 мл) медленно добавляли в суспензию NaH (60% с минеральным маслом, 24,3 г, 605 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли медленно раствор VnBr (103 г, 602 ммоль) в безводном DMF (150 мл). Смесь доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Охлажденную при 0°C реакционную смесь гасили водой осторожно и затем разбавляли водой (1 л). После экстракции EtOAc (4 × 150 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 500 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток обрабатывали HCl в MeOH (0,5 н., 600 мл) при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл) и экстрагировали DCM (4 × 200 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (500 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:2 до 1:1) с получением (2R,3r,4S)-2,3,4-трис(бензилокси)пентан-1,5-диола в виде белого твердого вещества (44,0 г, 69%). ИЭР MS *m/z* 445,206 [M + Na]<sup>+</sup>.

[00120] При -10°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (27,0 г, 63,9 ммоль) и DIPEA (20,7 г, 160 ммоль) в безводном DCM (300 мл) добавляли MsCl (16,0 г, 140 ммоль) по каплям, и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), и DCM-слой собирали, и водный экстрагировали DCM

(2 × 50 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении при КТ, и остаток дополнительно сушили в глубоком вакууме с получением липкого масла. Это липкое масло растворяли в аллиламине (50 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 суток. После концентрирования при пониженном давлении остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:3) с получением (3S,4r,5R)-1-аллил-3,4,5-трис(бензилокси)-пиперидина в виде бледно-желтого масла (16,2 г, 69%). ИЭР МС *m/z* 444,260 [M + H]<sup>+</sup>.

[00121] При 75°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (10,5 г, 23,7 ммоль) в безводном DMSO (50 мл) добавляли KO<sup>t</sup>Bu (1,68 г, 15,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при 100°C в течение 50 мин. При 100°C добавляли водный раствор HCl (1 н., 50 мл), и нагревательную баню удаляли. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (300 мл), и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (3 × 100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:20) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина в виде бледно-желтого твердого вещества (8,4 г, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.36-7.21 (m, 15H), 4.83 (s, 2H), 4.65 (s, 4H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 404,227 [M + H]<sup>+</sup>.

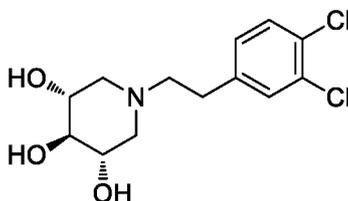
[00122] Под Ag смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,18 г, 0,45 ммоль), 2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (0,10 г, 0,52 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,15 г, 0,72 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали DCM (3 × 15 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,24 г, 92%). ИЭР МС *m/z* 578,232 [M + H]<sup>+</sup>.

[00123] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,24 г, 0,42

ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 3,0 мл, 3,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,10 г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.50 (td,  $J = 8.8, 5.8$  Гц, 1H), 7.13 (td,  $J = 9.0, 1.8$  Гц, 1H), 4.72-4.67 (m, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 5H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.83 (t,  $J = 10.5$  Гц, 2H); ИЭР MS  $m/z$  308,089  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 8

#### (3S,4r,5R)-1-(3,4-дихлорфенетил)пиперидин-3,4,5-триол



[00124] При  $0^\circ\text{C}$  и под Ar в раствор 2-(3,4-дихлорфенил)уксусной кислоты (2,05 г, 10,0 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли ЛАН (0,48 г, 12,7 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли сульфата натрия гептагидрат (100 г), чтобы погасить реакцию, и суспензию перемешивали при КТ в течение 1 ч. После фильтрования растворитель выпаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением 2-(3,4-дихлорфенил)этанола в виде прозрачной жидкости (1,50 г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Гц, 1H), 3.86 (t,  $J = 6.5$  Гц, 2H), 2.82 (t,  $J = 6.5$  Гц, 2H).

[00125] Смесь вышеуказанного вещества (1,50 г, 7,85 ммоль) и DMP (4,0 г, 9,4 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали при КТ в течение 1,5 ч с образованием белой суспензии. Добавляли гексаны (100 мл), и суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением 2-(3,4-дихлорфенил)ацетальдегида в виде бледно-зеленой жидкости (1,15 г, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (t,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Гц, 1H), 3.68 (d,  $J = 1.9$  Гц, 2H).

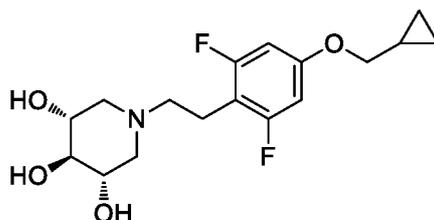
[00126] Под Ar смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,10 г, 0,25

ммоль), 2-(3,4-дихлорфенил)ацетальдегида (0,070 г, 0,37 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,11 г, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 5$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(3,4-дихлорфенетил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,15 г, 100%). ИЭР МС  $m/z$  576,209  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00127] При  $-78^\circ\text{C}$  и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,25 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 2,5 мл, 2,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(3,4-дихлорфенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,053 г, 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.57-7.47 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Гц, 1H), 4.73-4.67 (m, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.70 (dd,  $J = 8.6, 6.8$  Гц, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.81 (t,  $J = 10.5$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  306,065  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 9

#### (3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол



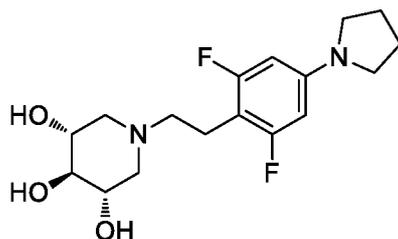
[00128] Под Ar смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,10 г, 0,25 ммоль), 2-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (0,066 г, 0,29 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,10 г, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $3 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:10 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде белого твердого вещества (0,14 г, 92%). ИЭР МС  $m/z$

614,311 [M + H]<sup>+</sup>.

[00129] Смесь вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,23 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и трех 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 NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триола (0,057 г, 73%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.70-6.59 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 3H), 3.80 (d, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.92-2.73 (m, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.81 (t, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.26-1.10 (m, 1H), 0.63-0.50 (m, 2H), 0.38-0.25 (m, 2H); ИЭР MS *m/z* 344, 169 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 10

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



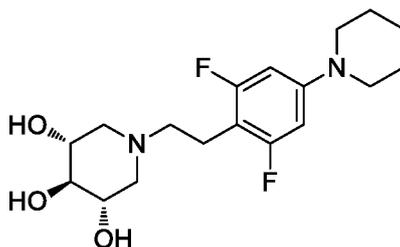
[00130] Через смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-бром-2,6-дифторфенетил)пиперидина (0,18 г, 0,29 ммоль), пирролидина (0,10 г, 1,4 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 0,80 ммоль), RuPhos (0,026 г, 0,056 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,025 г, 0,028 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,17 г, 96%).

[00131] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,23 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (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

$\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,043 г, 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.22-6.08 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 3H), 3.27-3.10 (m, 6H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.58 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.39 (dd,  $J = 8.7, 6.4$  Гц, 2H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.80 (t,  $J = 10.5$  Гц, 2H); ИЭР MS  $m/z$  343,187  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 11

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



[00132] При  $-10^\circ\text{C}$  и под Ag в раствор (метоксиметил)-трифенилфосфонийхлорида (22,0 г, 64,2 ммоль) в безводном THF (150 мл) добавляли  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (7,20 г, 64,2 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $-10^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. В вышеуказанный раствор добавляли 4-бром-2,6-дифторбензальдегид (7,10 г, 32,1 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:19 до 1:9) с получением бледно-желтого твердого вещества (8,20 г, 100%, смесь *транс*-изомера и *цис*-изомера). В раствор этого бледно-желтого твердого вещества (2,0 г, 8,0 ммоль) в THF (40 мл) добавляли водный раствор HCl (2,5 н., 40 мл), и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 40$  мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:15 до 1:6) с получением 2-(4-бром-2,6-дифторфенил)ацетальдегида в виде бледно-желтого масла (1,29 г, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 3.76 (s, 2H).

[00133] Под Ag смесь вышеуказанного вещества (0,90 г, 3,8 ммоль) и

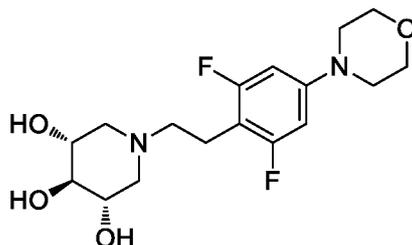
NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,2 г, 5,7 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:12 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-бром-2,6-дифторфенетил)-пиперидина в виде бледно-желтого масла (2,03 г, 86%). ИЭР МС *m/z* 626,315 [M + H]<sup>+</sup>.

[00134] Через смесь вышеуказанного вещества (0,18 г, 0,29 ммоль), пиперидина (0,10 г, 1,2 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 0,80 ммоль), RuPhos (0,026 г, 0,056 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,025 г, 0,028 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:6) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (0,18 г, 99%). ИЭР МС *m/z* 627,372 [M + H]<sup>+</sup>.

[00135] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,18 г, 0,29 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (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 NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)-пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,079 г, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.60-6.47 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 3H), 3.28-3.06 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 1.80 (t, *J* = 10.5 Гц, 2H), 1.63-1.43 (m, 6H); ИЭР МС *m/z* 357,206 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 12

#### (3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)пиперидин-3,4,5-триол

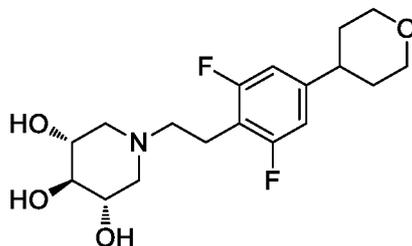


[00136] Через смесь (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-бром-2,6-дифторфенетил)пиперидина (0,18 г, 0,29 ммоль), морфолина (0,10 г, 1,2 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 0,80 ммоль), RuPhos (0,026 г, 0,056 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,025 г, 0,028 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) барботировали Ag в течение 10 мин и затем перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:3) с получением 4-(3,5-дифтор-4-(2-((3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)этил)фенил)морфолина в виде бледно-желтого масла (0,15 г, 83%). ИЭР МС  $m/z$  629,326 [M + H]<sup>+</sup>.

[00137] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,15 г, 0,24 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли VCl<sub>3</sub> (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 NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)-пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,054 г, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.72-6.50 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 4H), 2.94-2.74 (m, 3H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.81 (t,  $J = 10.5$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  359,187 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 13

#### (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол



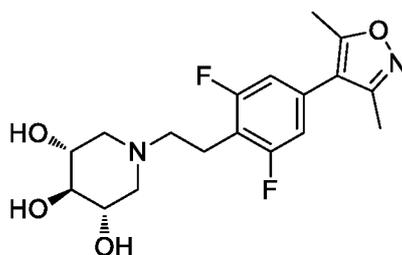
[00138] Под N<sub>2</sub> смесь (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,25 г, 0,62 ммоль), 2-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2,6-дифторфенил)ацетальдегида (0,19 г, 0,80 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,21 г, 1,0 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:3) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде бледно-желтого твердого вещества (0,34 г, 88%). ИЭР МС  $m/z$  626,315 [M + H]<sup>+</sup>.

[00139] Смесь вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,22 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% Pd по массе, 0,075 г, 0,14 ммоль) и пяти капель концентрированной HCl в MeOH/THF (15/5 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 NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триола (0,058 г, 73%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.01-6.89 (m, 2H), 4.75-4.63 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.4, 2.7 Гц, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.96-2.62 (m, 6H), 2.45 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.82 (t, *J* = 10.5 Гц, 2H), 1.75-1.47 (m, 4H); ИЭР МС  $m/z$  358,183 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Пример 14

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



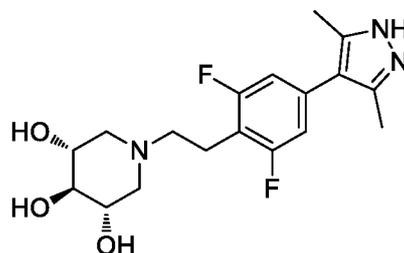
[00140] Через смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-бром-2,6-дифторфенетил)пиперидина (0,15 г, 0,24 ммоль), (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты (0,042 г, 0,30 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,69 г, 0,50 ммоль, в 1 мл воды) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,028 г, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). После экстракции EtOAc (2 × 20 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от

1:4 до 1:3) с получением 4-(3,5-дифтор-4-(2-((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-пиперидин-1-ил)этил)фенил)-3,5-диметилизоксазола в виде прозрачного масла (0,13 г, 85%). ИЭР МС  $m/z$  639,403  $[M + H]^+$ .

[00141] При  $-78^\circ\text{C}$  и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,13 г, 0,20 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,063 г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.19-7.10 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 3H), 3.24 (tt,  $J = 9.6, 4.8$  Гц, 2H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.78 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (t,  $J = 10.5$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  369,163  $[M + H]^+$ .

### Пример 15

**(3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол**

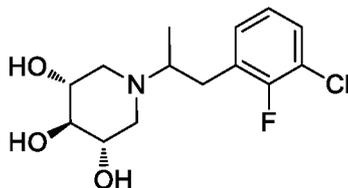


[00142] Через смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-бром-2,6-дифторфенетил)пиперидина (0,15 г, 0,24 ммоль), (3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (0,042 г, 0,30 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,69 г, 0,50 ммоль, в 1 мл воды) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,028 г, 0,024 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). После экстракции EtOAc ( $2 \times 20$  мл) объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 2:1 до 5:1) с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидина в виде прозрачного масла (0,048 г, 31%). ИЭР МС  $m/z$  638,420  $[M + H]^+$ .

[00143] При  $-78^{\circ}\text{C}$  и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,048 г, 0,075 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 1,5 мл, 1,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:4) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,016 г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.91-6.83 (m, 2H), 3.51 (ddd,  $J = 10.0, 8.7, 4.6$  Гц, 2H), 3.18-3.01 (m, 3H), 2.91 (t,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 2.68 (dd,  $J = 9.1, 6.3$  Гц, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.08 (t,  $J = 10.6$  Гц, 2H); ИЭР MS  $m/z$  368,178  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 16

#### (3S,4r,5R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол



[00144] В перемешиваемый раствор 3-хлор-2-фторфенилуксусной кислоты (1,0 г, 5,30 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (5 мл) и нагревали при  $125^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-она в виде масла (347 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (td,  $J = 7.1, 2.7$  Гц, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 3.79 (d,  $J = 1.5$  Гц, 2H), 2.26 (s, 3H).

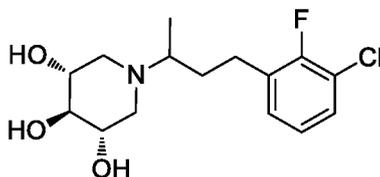
[00145] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-пиперидина (150 мг, 0,37 ммоль) и 1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-она (138 мг, 0,74 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HOAc (5 капель) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (157 мг, 0,74 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидина в виде масла (43 мг, 20%). ИЭР МС  $m/z$   $[M + H]^+$  574,26.

[00146] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (40 мг, 0,07 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $BCl_3$  (1М в DCM, 0,35 мл, 0,35 ммоль) при  $-78^\circ C$  под  $N_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2 ч, после чего 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 флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (16 мг, 75%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.31 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.7$  Гц, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.1, 6.6, 1.7$  Гц, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.8, 1.1$  Гц, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.07 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.03-2.92 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.27 (t,  $J = 10.4$  Гц, 1H), 2.20 (t,  $J = 10.4$  Гц, 1H), 1.02 (d,  $J = 6.3$  Гц, 3H); ИЭР МС  $m/z$   $[M + H]^+$  304,15.

### Пример 17

#### (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол



[00147] В перемешиваемый раствор 3-хлор-2-фторбензилбромида (1,0 г, 4,47 ммоль) и ацетилацетона (0,50 мл, 4,92 ммоль) в безводном EtOH (20 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (618 мг, 4,47 ммоль), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) при  $0^\circ C$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $Na_2SO_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-она в виде масла (595 мг, 66%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28-7.23 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.01 (td,  $J = 7.8, 1.1$  Гц, 1H), 2.96 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 2.17 (s, 3H).

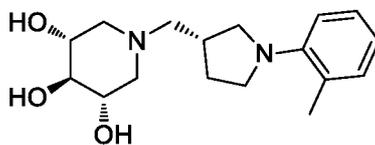
[00148] В перемешиваемый раствор (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-пиперидина (150 мг, 0,37 ммоль) и 4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-она (138 мг, 0,74

ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HOAc (5 капель), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (157 мг, 0,74 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидина в виде масла (107 мг, 49%). ИЭР МС  $m/z$  588,27  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00149] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (107 мг, 0,18 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1M в DCM, 0,97 мл, 0,97 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (34 мг, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.29 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.7$  Гц, 1H), 7.21 (td,  $J = 7.2, 6.6, 1.7$  Гц, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.8, 1.1$  Гц, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.07 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.28 (t,  $J = 10.4$  Гц, 1H), 2.03 (t,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Гц, 3H); ИЭР МС  $m/z$  318,13  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 18

#### (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(орто-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



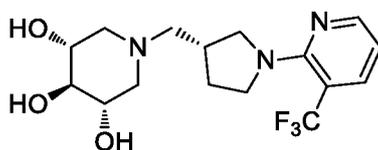
[00150] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (150 мг, 0,31 ммоль) и 2-бромтолуола (106 мг, 0,62 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,031 ммоль) и RuPhos (29 мг, 0,062 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (304 мг, 1,24 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель

выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((R)-1-(*орто*-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидина в виде масла (122 мг, 68%). ИЭР МС  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> 577,35.

[00151] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (122 мг, 0,21 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 1,06 мл, 1,06 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(*орто*-толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (49 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.09-7.02 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.3, 1.1 Гц, 1H), 4.72-4.67 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 3H), 2.96-2.74 (m, 4H), 2.46-2.29 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> 307,21.

### Пример 19

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

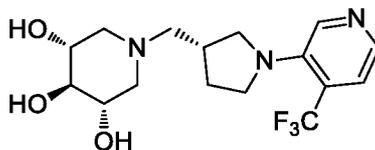


[00152] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (150 мг, 0,31 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (113 мг, 0,62 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,031 ммоль) и RuPhos (29 мг, 0,062 ммоль), затем добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (304 мг, 1,24 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(трифторметил)-2-(((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (100 мг, 51%). ИЭР МС  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> 632,31.

[00153] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (100 мг, 0,16 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1М в DCM, 0,80 мл, 0,80 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (29 мг, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (dd,  $J = 4.7, 1.8$  Гц, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Гц, 1H), 6.75 (dd,  $J = 7.8, 4.7$  Гц, 1H), 3.74-3.60 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.11 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.59-2.31 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H); ИЭР MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  362,17.

### Пример 20

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



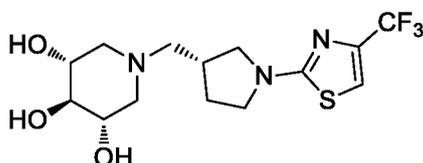
[00154] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (150 мг, 0,31 ммоль) и 3-бром-4-(трифторметил)пиридина (139 мг, 0,62 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,031 ммоль) и RuPhos (29 мг, 0,062 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (304 мг, 1,24 ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-3-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (115 мг, 59%). ИЭР MS  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  632,31.

[00155] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (115 мг, 0,18 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1М в DCM, 0,91 мл, 0,91 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под

вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (38 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 3.60-3.43 (m, 5H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.12 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  362,17.

### Пример 21

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



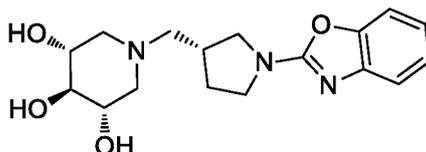
[00156] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (100 мг, 0,21 ммоль) и 2-бром-5-(трифторметил)тиазола (72 мг, 0,31 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (276 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 24 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-(трифторметил)-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)тиазола в виде масла (68 мг, 51%). ИЭР МС  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  638,27.

[00157] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (68 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1М в DCM, 0,55 мл, 0,55 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, после чего гасили безводным  $\text{MeOH}$  (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (19 мг, 47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.15 (q,  $J = 1.1$  Гц,

1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 4H), 3.23 (dd,  $J = 10.1, 7.1$  Гц, 1H), 3.12 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.01 (t,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 1.95 (t,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$   $[M + H]^+$  368,13.

### Пример 22

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

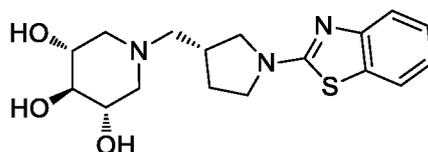


[00158] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (108 мг, 0,22 ммоль) и 2-хлорбензо[d]оксазола (68 мг, 0,44 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (289 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 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 2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бензо[d]оксазола в виде масла (128 мг, 96%). ИЭР МС  $m/z$   $[M + H]^+$  604,31.

[00159] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (128 мг, 0,21 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $BCl_3$  (1M в DCM, 1,06 мл, 1,06 ммоль) при -78°C под  $N_2$ . Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе  $NH_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (27 мг, 39%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Гц, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.12 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Гц, 1H), 6.97 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Гц, 1H), 4.76-4.70 (m, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 3H); ИЭР МС  $m/z$   $[M + H]^+$  334,18.

### Пример 23

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

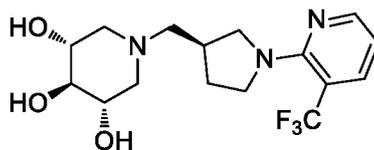


[00160] В перемешиваемый раствор (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-метил-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (100 мг, 0,21 ммоль) и 2-бромбензо[d]тиазола (66 мг, 0,31 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бензо[d]тиазола в виде масла (68 мг, 51%). ИЭР МС *m/z* [M + H]<sup>+</sup> 620,30.

[00161] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (68 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 0,55 мл, 0,55 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (19 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68-7.62 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Гц, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.3 Гц, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.02 (t, *J* = 10.5 Гц, 1H), 1.96 (t, *J* = 10.5 Гц, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H); ИЭР МС *m/z* [M + H]<sup>+</sup> 350,15.

**Пример 24**

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



[00162] Под Ag смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (2,02 г, 5,00 ммоль), (R)-*tert*-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (1,60 г, 8,03 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,12 г, 10,0 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали DCM (2 × 30 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:3) с получением (S)-*tert*-бутил-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (2,7 г, 92%). ИЭР MS  $m/z$  587,352 [M + H]<sup>+</sup>.

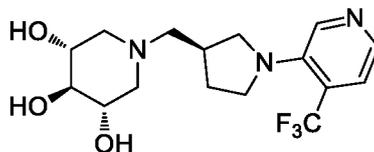
[00163] В раствор вышеуказанного вещества (2,7 г, 4,6 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TFA (8 мл), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). После экстракции DCM (3 × 50 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1 M NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:10) с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (2,2 г, 98%). ИЭР MS  $m/z$  487,298 [M + H]<sup>+</sup>.

[00164] Смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,25 г, 0,51 ммоль), 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,18 г, 1,0 ммоль) и DIPEA (0,26 г, 2,0 ммоль) в безводном DMF (6 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 3 суток. После охлаждения смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (20 мл) и затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:5 до 1:3) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде бледно-желтого масла (0,26 г, 80%). ИЭР MS  $m/z$  632,301 [M + H]<sup>+</sup>.

[00165] При  $-78^{\circ}\text{C}$  и под  $\text{Ag}$  в раствор вышеуказанного вещества (0,23 г, 0,36 ммоль) в безводном  $\text{DCM}$  (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в  $\text{DCM}$ , 3,0 мл, 3,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , гасили  $\text{MeOH}$  и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , 1:7) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,102 г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.32 (dd,  $J = 4.6, 1.8$  Гц, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Гц, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7.8, 4.6$  Гц, 1H), 4.73 (d,  $J = 4.4$  Гц, 1H), 4.70 (dd,  $J = 4.9, 1.3$  Гц, 2H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.00 (dq,  $J = 11.8, 5.9$  Гц, 1H), 1.77 (dt,  $J = 26.1, 10.4$  Гц, 2H), 1.64-1.54, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,167  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 25

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



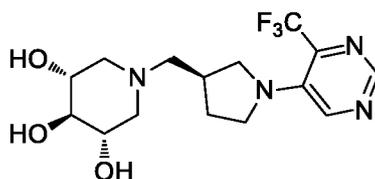
[00166] Через смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль), 3-бром-4-(трифторметил)пиридина (0,11 г, 0,50 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,26 г, 0,80 ммоль),  $\text{RuPhos}$  (0,026 г, 0,056 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,026 г, 0,028 ммоль) в безводном толуоле (6 мл) барботировали  $\text{Ag}$  в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$ , от 1:2 до 1:1) с получением 4-(трифторметил)-3-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,15 г, 85%). ИЭР МС  $m/z$  632,315  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00167] При  $-78^{\circ}\text{C}$  и под  $\text{Ag}$  в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,22 ммоль) в безводном  $\text{DCM}$  (6 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в  $\text{DCM}$ , 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , гасили  $\text{MeOH}$  и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в

MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,033 г, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 4.75-4.65 (m, 3H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,166  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 26

#### (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



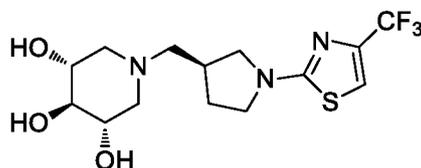
[00168] Через смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,20 г, 0,41 ммоль), 5-бром-4-(трифторметил)пиримидина (0,12 г, 0,53 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,30 г, 0,92 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:2) с получением 4-(трифторметил)-5-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиримидина в виде бледно-желтого масла (0,16 г, 62%). ИЭР МС  $m/z$  633,298  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00169] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,16 г, 0,25 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (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 концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:5) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,030 г, 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 4.82-4.62 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 3H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.98-2.70 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H),

2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.58 (m, 3H); ИЭР МС  $m/z$  363,159 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 27

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

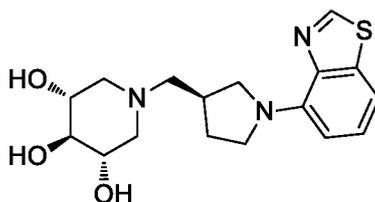


[00170] Через смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,19 г, 0,39 ммоль), 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,12 г, 0,52 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,92 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) барботировали Ar в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:3) с получением 4-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)тиазола в виде бледно-желтого масла (0,20 г, 80%). ИЭР МС  $m/z$  638,262 [M + H]<sup>+</sup>.

[00171] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,20 г, 0,31 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (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 концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,078 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.41 (t, *J* = 1.2 Гц, 1H), 4.78-4.67 (m, 3H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.41-3.19 (m, 3H), 3.09 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Гц, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.07 (td, *J* = 12.0, 6.8 Гц, 1H), 1.87-1.52 (m, 3H); ИЭР МС  $m/z$  368,123 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 28

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

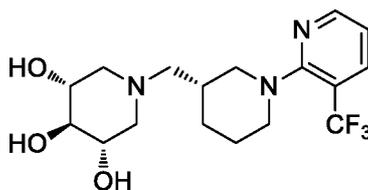


[00172] Через смесь (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((*R*)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль), 4-бромбензо[*d*]тиазола (0,12 г, 0,56 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 0,80 ммоль), RuPhos (0,026 г, 0,056 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,026 г, 0,028 ммоль) в безводном толуоле (6 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:5 до 1:3) с получением 4-((*S*)-3-(((3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бензо[*d*]тиазола в виде желтого масла (0,17 г, 98%). ИЭР МС *m/z* 620,295 [M + H]<sup>+</sup>.

[00173] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,16 г, 0,26 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли VCl<sub>3</sub> (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 концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:7) с получением (3*S*,4*S*,5*R*)-1-(((*S*)-1-(бензо[*d*]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде бледно-голубого твердого вещества (0,048 г, 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Гц, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Гц, 1H), 4.73 (d, *J* = 4.3 Гц, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.9 Гц, 2H), 3.81 (dd, *J* = 10.3, 7.2 Гц, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.3, 6.8 Гц, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.78 (dt, *J* = 13.5, 10.5 Гц, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H); ИЭР МС *m/z* 350,151 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 29

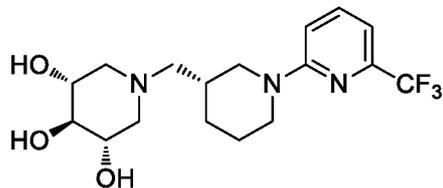
**(3*S*,4*R*,5*R*)-1-(((*R*)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**



[00174] Раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,3 г, 0,6 ммоль) и 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,3 г, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) загружали во флакон для микроволновой обработки. Добавляли DIPEA (0,5 мл, 3,0 ммоль), и реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 150°C в течение 90 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой, органическую фазу отделяли и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(трифторметил)-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,22 г, 56,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Гц, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 15H), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.76-4.61 (m, 4H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 10.9, 5.1, 2.1 Гц, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.52 (dd, *J* = 12.4, 9.9 Гц, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.08 (qd, *J* = 13.1, 7.3 Гц, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,189 [M + H]<sup>+</sup>.

[00175] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,31 г, 0,46 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1,0 M в DCM, 2,3 мл, 2,3 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/ DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,11 г, 63%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.44 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Гц, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 3.66 (dt, *J* = 12.4, 2.4 Гц, 1H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.94 (ddd, *J* = 13.3, 11.2, 2.8 Гц, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 10.9, 5.0, 2.2 Гц, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Гц, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.17 (qd, *J* = 12.8, 4.6 Гц, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,179 [M + H]<sup>+</sup>.

## Пример 30

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

[00176] В раствор (*S*)-*трет*-бутил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,07 г, 5 ммоль) при 0°C в сухом DCM (15 мл) добавляли DMP (2,7 г, 6,5 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь нагревали до КТ в течение следующих 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли DCM (30 мл), и органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:1) с получением (*S*)-*трет*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,79 г, 74%) в виде смолистого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.63 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.57 (dt, *J* = 13.4, 4.8 Гц, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.6, 8.3 Гц, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 13.1, 9.3, 3.4 Гц, 1H), 2.36 (qd, *J* = 9.8, 9.2, 4.7 Гц, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

[00177] В раствор (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,98 г, 2,42 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли (*S*)-*трет*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,7 г, 3,6 ммоль) и HOAc (0,3 мл). После перемешивания при КТ в течение 10 мин добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,8 г, 4,1 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли DCM (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением (*R*)-*трет*-бутил-3-(((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,37 г, 94%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.24 (m, 15H), 4.92 (s, 2H), 4.80-4.62 (m, 4H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.0-1.88 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.3 Гц, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.12-1.00 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 601,369 [M + 1]<sup>+</sup>.

[00178] Вышеуказанное вещество (1,37 г, 2,28 ммоль) переносили в смесь 1:1 TFA:DCM (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение периода времени 2 ч, затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали с получением (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина в виде масла (1,01 г, 88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.23 (m, 15H), 6.77 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.77-4.59 (m, 4H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.27 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Гц, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.5, 3.4 Гц, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 11.0, 5.1, 2.0 Гц, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 11.0, 5.1, 2.0 Гц, 1H), 2.67 (tt, *J* = 12.3, 3.9 Гц, 1H), 2.35 (dd, *J* = 12.4, 10.7 Гц, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 501,318 [M + 1]<sup>+</sup>.

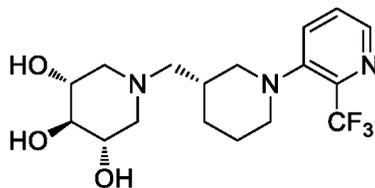
[00179] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (0,15 г, 0,3 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина (0,1 г, 0,6 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3 г, 0,9 ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при 100°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, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трифторметил)-6-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,14 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.42-7.24 (m, 15H), 6.88 (d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Гц, 2H), 4.67 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Гц, 2H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.65 (bs, 2H), 3.47 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 11.2 Гц, 1H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.21 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 646,318 [M + H]<sup>+</sup>.

[00180] При -78°C под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1,0 М в DCM, 1,08 мл, 1,08 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/ DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил) пиперидин-3,4,5-триола (0,05 г, 63%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.64 (t,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.17 (dt,  $J = 13.5, 4.2$  Гц, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 3H), 2.90 (ddd,  $J = 11.0, 5.0, 2.1$  Гц, 1H), 2.77 (dd,  $J = 13.2, 9.5$  Гц, 1H), 2.36 (dd,  $J = 12.4, 8.5$  Гц, 1H), 2.26 (dd,  $J = 12.4, 5.8$  Гц, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.56 (dddd,  $J = 15.0, 13.2, 7.9, 4.0$  Гц, 1H), 1.34-1.23 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  376,189  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 31

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



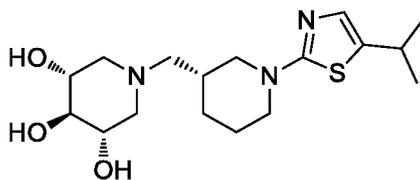
[00181] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль) и 3-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,028 ммоль) и RuPhos (26 мг, 0,056 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трифторметил)-3-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,098 г, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (dd,  $J = 4.6, 1.3$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.3, 4.5$  Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 15H), 4.94-4.87 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 4H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.42 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.06 (d,  $J = 11.2$  Гц, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.75 (td,  $J = 10.4, 3.0$  Гц, 1H), 2.33 (t,  $J = 10.6$  Гц, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.84 (t,  $J = 10.6$  Гц, 1H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.05 (dq,  $J = 14.2, 8.1, 6.5$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  646,318  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00182] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,098 г, 0,15

ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/ DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,05 г, 88%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (dd,  $J = 4.6, 1.3$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Гц, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.3, 4.5$  Гц, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.08 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.87 (ddd,  $J = 10.9, 4.9, 2.2$  Гц, 1H), 2.80 (td,  $J = 10.8, 2.7$  Гц, 1H), 2.46 (dd,  $J = 11.3, 9.3$  Гц, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.94 (t,  $J = 10.6$  Гц, 1H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 1H); ИЭР MS  $m/z$  376,193  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 32

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



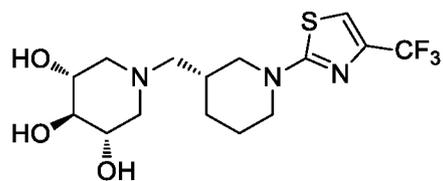
[00183] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль) и 2-бром-5-изопропилтиазола (0,11 г, 0,56 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,028 ммоль) и RuPhos (26 мг, 0,056 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-изопропил-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)тиазола в виде масла (0,1 г, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.23 (m, 15H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.76-4.61 (m, 4H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.43 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.12 (ddd,  $J = 10.9, 5.1, 2.1$  Гц, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.69 (dd,  $J = 12.8, 9.8$  Гц, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.02 (t,  $J = 10.6$  Гц,

1H), 1.89 (t,  $J = 10.7$  Гц, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.06 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  626,746  $[M + H]^+$ .

[00184] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,1 г, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 0,7 мл, 0,7 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,026 г, 48,7%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.77 (s, 1H), 3.86 (dd,  $J = 13.0, 3.8$  Гц, 1H), 3.79 (dt,  $J = 12.9, 4.1$  Гц, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.13 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.91 (ddd,  $J = 10.9, 5.0, 2.0$  Гц, 1H), 2.77 (dd,  $J = 12.8, 9.7$  Гц, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.00 (t,  $J = 10.6$  Гц, 1H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.78 (dt,  $J = 13.4, 3.8$  Гц, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.29 (s,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  356,502  $[M + H]^+$ .

### Пример 33

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



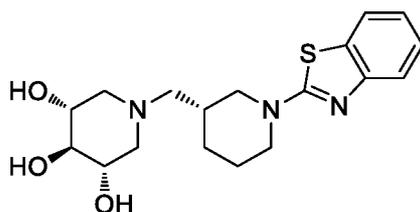
[00185] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль) и 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,13 г, 0,56 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)тиазола в виде масла (0,09 г, 49,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.24 (m, 15H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H),

4.76-4.63 (m, 4H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.61 (bs, 2H), 3.44 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 12.8, 10.8, 3.1$  Гц, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.94 (d,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 2.78 (t,  $J = 11.4$  Гц, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 2.03 (t,  $J = 10.7$  Гц, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.60 (ddt,  $J = 14.4, 10.6, 7.8$  Гц, 1H), 1.23-1.08 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  652,295  $[M + H]^+$ .

[00186] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,09 г, 0,14 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 0,7 мл, 0,7 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,041 г, 76%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.04 (ddd,  $J = 11.0, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.37 (dd,  $J = 12.5, 8.7$  Гц, 1H), 2.28 (dd,  $J = 12.5, 5.5$  Гц, 1H), 2.00 (t,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.80 (dt,  $J = 13.4, 3.8$  Гц, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  382,140  $[M + H]^+$ .

### Пример 34

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



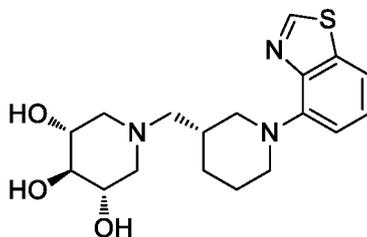
[00187] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль) и 2-бромбензо[d]тиазола (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,028 ммоль) и RuPhos (26 мг, 0,056 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-((R)-

3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензо[d]тиазола в виде масла (0,1 г, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59-7.52 (m, 2H), 7.42-7.23 (m, 16H), 7.06 (td,  $J = 7.6$ , 1.2 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.81-4.63 (m, 4H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.46 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.26 (ddd,  $J = 13.6$ , 10.8, 3.1 Гц, 1H), 3.14 (bs, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  634,716  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00188] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,06 г, 75%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.63 (dd,  $J = 7.9$ , 1.2 Гц, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.28 (td,  $J = 8.2$ , 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.6$ , 1.2 Гц, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.26 (ddd,  $J = 13.0$ , 11.1, 3.3 Гц, 1H), 3.13 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.07 (ddd,  $J = 11.0$ , 5.0, 2.1 Гц, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.37 (dd,  $J = 12.4$ , 8.9 Гц, 1H), 2.28 (dd,  $J = 12.4$ , 5.4 Гц, 1H), 2.01 (t,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  364,169  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 35

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



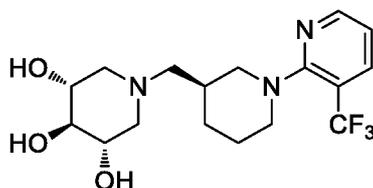
[00189] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,14 г, 0,28 ммоль) и 3-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,028 ммоль) и RuPhos (26 мг, 0,056 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84

ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при 100°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, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензо[d]тиазола в виде масла (0,11 г, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 15H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.77-4.61 (m, 4H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.5 Гц, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.46 (t, *J* = 10.9 Гц, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.02 (t, *J* = 10.7 Гц, 1H), 1.96-1.81 (m, 4H), 1.64 (bs, 1H), 1.16-1.01 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 634,316 [M + H]<sup>+</sup>.

[00190] При -78°C под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,11 г, 0,17 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1,0 M в DCM, 0,85 мл, 0,85 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 3 ч, и за это время температура бани достигала КТ. Смесь затем охлаждали при -78°C и добавляли осторожно MeOH (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток перерастворяли в пиридине (6 мл) и обрабатывали As<sub>2</sub>O (0,6 мл). После перемешивания в течение ночи при КТ содержимое концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением ацетатного производного (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата, который дополнительно гидролизовали путем перемешивания с 1M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) в течение ночи. После концентрирования остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/ DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,034 г, 55,8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.11 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Гц, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Гц, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.6 Гц, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.4 Гц, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.24-3.04 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.55-2.25 (m, 3H), 2.15 (br s, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.20-1.09 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 364,169 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 36

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

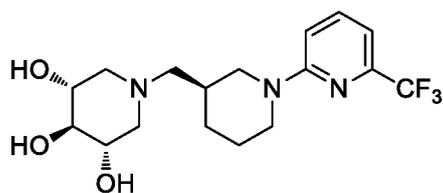


[00191] Под Ag смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (1,50 г, 3,71 ммоль), (R)-*трет*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,07 г, 5,00 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,5 г, 7,0 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 30$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:3) с получением (S)-*трет*-бутил-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (2,2 г, 99%). ИЭР МС  $m/z$  601,358  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00192] В раствор вышеуказанного вещества (2,2 г, 3,7 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (8 мл), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). После экстракции DCM ( $3 \times 30$  мл) объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:10) с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (1,8 г, 97%). ИЭР МС  $m/z$  501,306  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Пример 37**

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



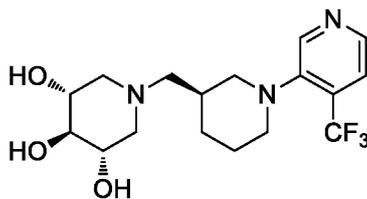
[00193] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-

пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,13 г, 0,27 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина (0,1 г, 0,6 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 0,8 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 100°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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 2:8) с получением 2-(трифторметил)-6-(((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,15 г, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.41-7.26 (m, 15H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Гц, 2H), 4.67 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Гц, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.2, 9.3 Гц, 1H), 2.33 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Гц, 1H), 2.24 (dd, *J* = 12.3, 5.7 Гц, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 10.7 Гц, 1H), 1.84-1.69 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.20 (q, *J* = 12.2, 11.2 Гц, 1H); ИЭР MS *m/z* 646,312 [M + H]<sup>+</sup>.

[00194] При -78°C под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,15 г, 0,23 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли VCl<sub>3</sub> (1,0 M в DCM, 1,2 мл, 1,2 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 (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовали 1M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH (2 × 5 мл) и снова концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,058 г, 67%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.63 (ddt, *J* = 8.8, 7.3, 0.8 Гц, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.31 (ddt, *J* = 13.1, 3.4, 1.5 Гц, 1H), 4.17 (dt, *J* = 13.1, 4.2 Гц, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 10.9, 4.9, 2.2 Гц, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.2, 9.5 Гц, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Гц, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.4, 5.8 Гц, 1H), 1.98 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.56 (dtt, *J* = 13.3, 11.1, 4.0 Гц, 1H), 1.34-1.23 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,179 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 38

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

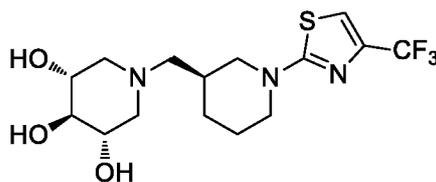


[00195] Через смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,22 г, 0,44 ммоль), 3-бром-4-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,53 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,92 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:2 до 1:1) с получением 4-(трифторметил)-3-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,10 г, 35%).

[00196] При -78°C и под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,10 г, 0,16 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (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 концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:5) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,032 г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.9 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.79-4.59 (m, 3H), 3.26-3.12 (m, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 3H), 3.73-2.64 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.94-1.39 (m, 6H), 1.09-1.01 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,180 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 39

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



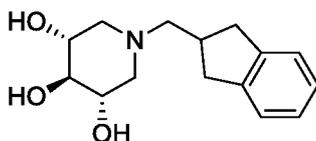
[00197] Через смесь (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-

илметил)пиперидина (0,22 г, 0,44 ммоль), 2-бром-4-(трифторметил)тиазола (0,13 г, 0,56 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,92 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) барботировали Ar в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:4 to 1:3) с получением 4-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)тиазола в виде бледно-желтого масла (0,19 г, 66%).

[00198] При -78°C и под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,18 г, 0,28 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1,0 M в DCM, 2,5 мл, 2,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C, гасили MeOH и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 M NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,070 г, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.48 (q, *J* = 1.1 Гц, 1H), 4.78-4.64 (m, 3H), 3.98-3.64 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 12.3, 5.6 Гц, 1H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 382,138 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 62

#### (3S,4r,5R)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



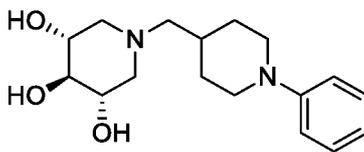
[00199] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (104 мг, 0,26 ммоль) и 2,3-дигидро-1H-инден-2-карбальдегида (38 мг, 0,26 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HOAc (0,1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (73 мг, 0,35 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток

очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил)пиперидина в виде масла (64 мг, 46%); ИЭР МС  $m/z$  534,30 [M + H]<sup>+</sup>.

[00200] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (63 мг, 0,12 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1М в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-((2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (13 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.17 (dd, *J* = 5.4, 3.3 Гц, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.95 (dd, *J* = 11.3, 10.2 Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  264,16 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 106

#### (3*S*,4*r*,5*R*)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



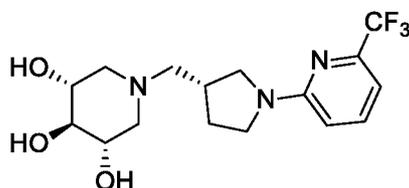
[00201] В перемешиваемый раствор (((3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (260 мг, 0,64 ммоль) и 1-фенилпиперидин-4-карбальдегида (153 мг, 0,81 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (206 мг, 0,97 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидина в виде белой пены (340 мг, 92%).

[00202] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (340 мг, 0,6 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1М в DCM, 4 мл, 4 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под

вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4R,5R)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (47 мг, 22%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.24 (dd,  $J = 8.7, 7.3$  Гц, 2H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.92-6.73 (m, 1H), 3.66 (d,  $J = 12.2$  Гц, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.11 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 2.97 (dd,  $J = 10.8, 4.8$  Гц, 2H), 2.69 (t,  $J = 12.0$  Гц, 2H), 2.30 (d,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.06-1.75 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  307,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 142

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



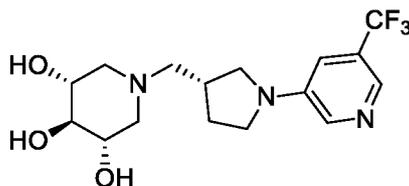
[00203] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,13 г, 0,28 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)пиридина (0,10 г, 0,56 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,03 ммоль) и  $\text{RuPhos}$  (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под  $\text{Ar}$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны, 3:7) с получением 2-(трифторметил)-5-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,12 г, 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.49 (m, 1H), 7.44-7.27 (m, 15H), 6.89 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.71 (dq,  $J = 12.6, 7.6$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  632,314  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00204] При  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{Ar}$  в раствор вышеуказанного вещества (0,12 г, 0,19 ммоль) в  $\text{DCM}$  (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в  $\text{DCM}$ , 1,0 мл, 1,0 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 4 ч, и за это время температура бани достигала  $0^\circ\text{C}$ . Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно  $\text{MeOH}$  (3 мл). После перемешивания при

КТ в течение 30 мин смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH раствор ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали и разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,040 г, 58%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.61 (t,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 3.69 (dd,  $J = 10.5, 7.1$  Гц, 1H), 3.64-3.49 (m, 3H), 3.44 (dt,  $J = 10.4, 7.7$  Гц, 1H), 3.18 (dd,  $J = 10.6, 7.2$  Гц, 1H), 3.12 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 11.1, 5.0, 2.0$  Гц, 1H), 3.00 (ddd,  $J = 10.9, 5.0, 2.1$  Гц, 1H), 2.61 (dq,  $J = 14.7, 7.2$  Гц, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.02-1.93 (m, 2H), 1.78 (dq,  $J = 12.4, 8.2$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,168  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Пример 146

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

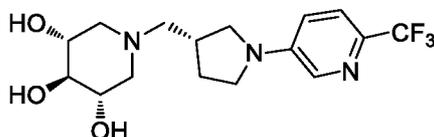


[00205] В перемешиваемый раствор (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,13 г, 0,28 ммоль) и 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°С. Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 4:6) с получением 3-(трифторметил)-5-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,13 г, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.42-7.25 (m, 15H), 6.92 (t,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 2H), 4.67-4.65 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.45 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.42-3.29 (m, 3H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.52-2.39 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.75 (dq,  $J = 12.6, 7.7$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  632,309  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00206] При  $-78^{\circ}\text{C}$  под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,13 г, 0,2 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 4 ч, и за это время температура бани достигала  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь затем охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH раствор ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали и разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,052 г, 68%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.12 (t,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.06 (ddd,  $J = 10.9, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 10.9, 5.0, 2.1$  Гц, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.23 (dtd,  $J = 11.4, 7.0, 4.2$  Гц, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.84 (dq,  $J = 12.4, 8.1$  Гц, 1H); ИЭР MS  $m/z$  362,168  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Пример 149

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



[00207] В раствор (2S,3R,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-пиперидина (1,3 г, 3,2 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли (S)-*трет*-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,96 г, 4,8 ммоль) и HOAc (0,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 10 минут добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,1 г, 5,4 ммоль), и содержимое перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли DCM (25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением (R)-*трет*-бутил-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде масла (1,86 г, 98%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.32 (m, 15H), 4.89 (s, 2H), 4.74-4.71 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 3H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.40-2.18 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); ИЭР MS  $m/z$  587,341

[M + H]<sup>+</sup>.

[00208] Вышеуказанное вещество (0,89 г, 1,51 ммоль) переносили в раствор 3:7 TFA:DCM (16 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до КТ в течение периода времени 2 ч, затем концентрировали досуха. Разбавляли EtOAc (30 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пирролидин-3-илметил)пиперидина в виде масла (0,7 г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (bs, 1H), 7.40-7.27 (m, 15H), 4.87 (s, 2H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.66-4.62 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.62 (dq, *J* = 13.1, 7.7 Гц, 1H); ИЭР МС *m/z* 487,299 [M + H]<sup>+</sup>.

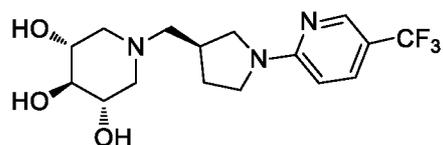
[00209] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (0,13 г, 0,28 ммоль) и 5-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при 100°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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением 2-(трифторметил)-5-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,13 г, 73,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 15H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 4.95-4.86 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 4H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60 (s, 1H); ИЭР МС *m/z* 632,309 [M + H]<sup>+</sup>.

[00210] При -78°C под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,12 г, 0,19 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1,0 М в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 4 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 под вакуумом. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH раствор (2 × 5 мл) и снова концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали и разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,052 г, 75%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Гц, 1H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.06 (ddd,  $J = 10.9, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 3.00 (ddd,  $J = 10.9, 5.0, 2.1$  Гц, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.83 (dq,  $J = 12.4, 8.1$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,171  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 161

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



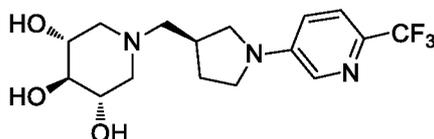
[00211] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,13 г, 0,28 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (0,10 г, 0,56 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны, 3:7) с получением 5-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил) пиридина в виде масла (0,13 г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (dt,  $J = 2.2, 1.1$  Гц, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Гц, 1H), 7.40-7.27 (m, 15H), 6.35 (d,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.76-4.73 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.16 (dd,  $J = 10.5, 5.7$  Гц, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 3H), 2.12-1.93 (m, 3H), 1.72 (dq,  $J = 12.2, 7.7$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  632,310  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00212] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,13 г, 0,20 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 1,0 мл, 1,0 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 4 ч, и за это время температура бани достигала  $0^\circ\text{C}$ . Смесь затем охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH раствор ( $2 \times 5$  мл) и снова концентрировали

под вакуумом. Неочищенный остаток очищали и отделяли флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,031 г, 42,8%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.30-8.25 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Гц, 1H), 6.58 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.70 (dd,  $J = 10.7, 7.2$  Гц, 1H), 3.62 (td,  $J = 9.7, 8.7, 3.8$  Гц, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.23 (dd,  $J = 10.7, 7.2$  Гц, 1H), 3.13 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 10.9, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 10.9, 5.0, 2.1$  Гц, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.20 (dtd,  $J = 11.2, 6.9, 4.1$  Гц, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.80 (dq,  $J = 12.5, 8.3$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,168  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 162

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



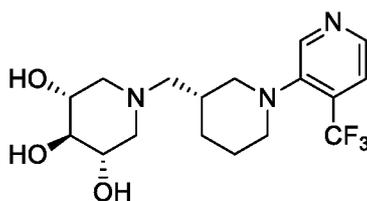
[00213] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пирролидин-3-илметил)пиперидина (0,13 г, 0,28 ммоль) и 5-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,56 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (28 мг, 0,06 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,27 г, 0,84 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 20$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 3:7) с получением 2-(трифторметил)-5-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридина в виде масла (0,14 г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.41-7.26 (m, 15H), 6.79 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.12 (dq,  $J = 12.9, 6.5$  Гц, 1H), 2.02 (t,  $J = 10.1$  Гц, 1H), 1.97 (t,  $J = 10.8$  Гц, 1H), 1.75 (dq,  $J = 12.9, 7.8$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  632,316  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00214] При  $-78^\circ\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,14 г, 0,22 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 1,3 мл, 1,3 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение 4 ч, и за это время температура бани достигала  $0^\circ\text{C}$ . Смесь

затем охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли осторожно MeOH (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток нейтрализовали 1М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH раствор (2 × 5 мл) и снова концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали и отделяли флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM, 1:9) с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,047 г, 59%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Гц, 1H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.06 (ddd,  $J = 10.9, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 11.0, 5.0, 2.2$  Гц, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.23 (dtd,  $J = 11.7, 7.0, 4.2$  Гц, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.83 (dq,  $J = 12.4, 8.1$  Гц, 1H); ИЭР МС  $m/z$  362,169  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 167

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



[00215] Под Ag смесь (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (2,63 г, 6,52 ммоль), (S)-*трет*-бутил-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,84 г, 8,63 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,12 г, 10,0 ммоль) в DCM (25 мл) перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали DCM (3 × 30 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:3) с получением (R)-*трет*-бутил-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (2,70 г, 69%).

[00216] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (2,70 г, 4,49 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (8 мл), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при КТ и разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). После экстракции DCM (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM с

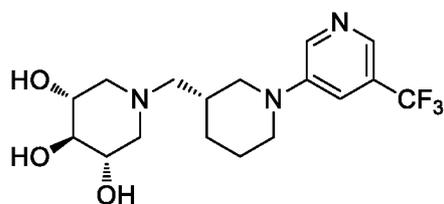
аммиаком, 1:16) с получением (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина в виде бледно-желтого масла (2,15 г, 96%).

[00217] Через смесь вышеуказанного вещества (0,200 г, 0,400 ммоль), 3-бром-4-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,53 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,92 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) в герметично закрытой пробирке барботировали Ar в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением 4-(трифторметил)-3-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)-пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,105 г, 41%); ИЭР МС *m/z* 646,325 [M + H]<sup>+</sup>.

[00218] Под Ar в раствор вышеуказанного вещества (0,105 г, 0,163 ммоль) в безводном DCM (8 мл), охлажденном при -78°C, добавляли BCl<sub>3</sub> (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, затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиперидин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,030 г, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.80-4.55 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.96-1.49 (m, 6H), 1.12-0.97 (m, 1H); ИЭР МС *m/z* 376,186 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 168

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



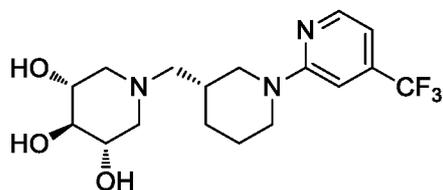
[00219] Через смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,200 г, 0,400 ммоль), 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,53 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,30 г, 0,92 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,035

г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) в герметично закрытой пробирке барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:2) с получением 3-(трифторметил)-5-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,16 г, 62%).

[00220] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,16 г, 0,25 ммоль) в безводном DCM (6 мл), охлажденном при -78°C, добавляли BCl<sub>3</sub> (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, затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,053 г, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Гц, 1H), 8.21 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Гц, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.75 (d, *J* = 4.3 Гц, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.9 Гц, 2H), 3.76-3.08 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.7, 9.3 Гц, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.2, 7.9 Гц, 1H), 2.13 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Гц, 1H), 1.89-1.65 (m, 5H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,181 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 169

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



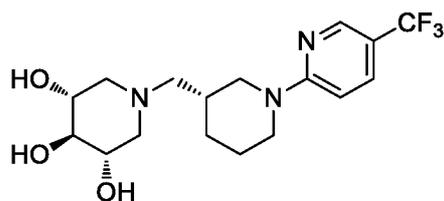
[00221] Смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,25 г, 0,50 ммоль), 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (0,20 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,26 г, 2,0 ммоль) в безводном DMF (6 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). После экстракции EtOAc (3 × 15 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 15 мл) и сушили над

безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:8 до 1:4) с получением 4-(трифторметил)-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,13 г, 50%).

[00222] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,13 г, 0,20 ммоль) в безводном DCM (8 мл), охлажденном при  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,061 г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 4.74 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 4.73-4.67 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.88 (td,  $J = 8.6, 4.3$  Гц, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.23 (dd,  $J = 12.2, 8.2$  Гц, 1H), 2.11 (dd,  $J = 12.2, 6.4$  Гц, 1H), 1.83-1.61 (m, 5H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 1H); ИЭР MS  $m/z$  376,182  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 170

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



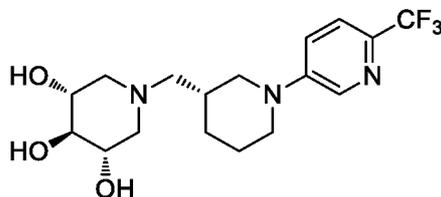
[00223] Смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)-пиперидина (0,25 г, 0,50 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (0,20 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,26 г, 2,0 ммоль) в безводном DMF (6 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). После экстракции EtOAc ( $3 \times 15$  мл) объединенный экстракт промывали рассолом ( $2 \times 15$  мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:8 до 1:4) с получением 5-(трифторметил)-2-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-

1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,26 г, 81%).

[00224] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,25 г, 0,39 ммоль) в безводном DCM (10 мл), охлажденном при  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 3,0 мл, 3,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,14 г, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.73 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Гц, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.1$  Гц, 1H), 4.76-4.68 (m, 3H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.88 (td,  $J = 8.6, 4.3$  Гц, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.21 (dd,  $J = 12.2, 8.4$  Гц, 1H), 2.11 (dd,  $J = 12.2, 6.3$  Гц, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H); ИЭР MS  $m/z$  376,182  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 171

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



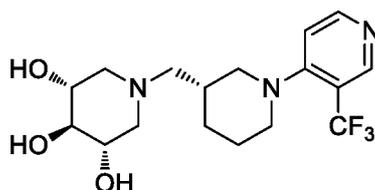
[00225] Через смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,200 г, 0,400 ммоль), 5-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,53 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,30 г, 0,92 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) в герметично закрытой пробирке барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:4 до 1:3) с получением 2-(трифторметил)-5-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,25 г, 97%).

[00226] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,24 г, 0,37 ммоль) в безводном DCM (10 мл), охлажденном при  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли  $\text{BCl}_3$  (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, затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,11 г, 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Гц, 1H), 4.81-4.64 (m, 3H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.25 (dd, *J* = 12.2, 8.2 Гц, 1H), 2.13 (dd, *J* = 12.2, 6.0 Гц, 1H), 1.84-1.66 (m, 5H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.25-1.11 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 376, 189 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 172

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



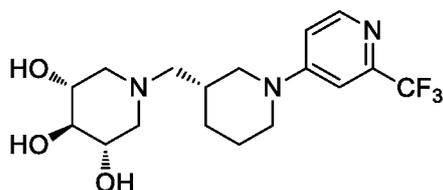
[00227] Смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,25 г, 0,50 ммоль), 4-хлор-3-(трифторметил)пиридина (0,20 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,26 г, 2,0 ммоль) в безводном DMF (6 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). После экстракции EtOAc (3 × 15 мл) объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 15 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением 3-(трифторметил)-4-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,22 г, 69%).

[00228] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,22 г, 0,34 ммоль) в безводном DCM (10 мл), охлажденном при -78°C, добавляли BCl<sub>3</sub> (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, затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-

(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,079 г, 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 7.13 (d,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 4.79-4.63 (m, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  376,183  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 173

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



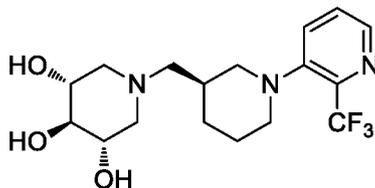
[00229] Через смесь (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (0,200 г, 0,400 ммоль), 4-бром-2-(трифторметил)пиридина (0,12 г, 0,53 ммоль), RuPhos (0,035 г, 0,075 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,30 г, 0,92 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,035 г, 0,038 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) в герметично закрытой пробирке барботировали Ag в течение 10 мин, и затем смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением 2-(трифторметил)-4-((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде бледно-желтого масла (0,16 г, 62%).

[00230] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (0,16 г, 0,25 ммоль) в безводном DCM (8 мл), охлажденном при  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в DCM, 2,0 мл, 2,0 ммоль), и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$ , затем гасили MeOH и затем концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 М раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,077 г, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.95 (dd,  $J = 6.0, 2.6$  Гц, 1H), 4.76 (d,  $J = 4.2$  Гц, 1H), 4.74-4.68 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 3H),

2.72-2.05 (m, 1H), 2.24 (dd,  $J = 12.3, 8.5$  Гц, 1H), 2.09 (dd,  $J = 12.2, 5.9$  Гц, 1H), 1.83-1.59 (m, 5H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  376,183  $[M + H]^+$ .

### Пример 174

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



[00231] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (110 мг, 0,22 ммоль) и 3-бром-2-трифторметилпиридина (99 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (20 мг, 0,022 ммоль) и RuPhos (21 мг, 0,044 ммоль), затем добавляли  $Cs_2CO_3$  (287 мг, 0,88 ммоль) под защитой 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 под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трифторметил)-3-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (60 мг, 42%); ИЭР МС  $m/z$  646,32  $[M + H]^+$ .

[00232] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (60 мг, 0,09 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $BCl_3$  (1M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под  $N_2$ . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе  $NH_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (9 мг, 26%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J = 4.5, 1.4$  Гц, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.3, 4.6$  Гц, 1H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.25 (dd,  $J = 11.5, 3.6$  Гц, 1H), 3.15-2.97 (m, 3H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.47 (dd,  $J = 11.3, 9.3$  Гц, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.22-1.10 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  376,19  $[M + H]^+$ .

## Пример 175

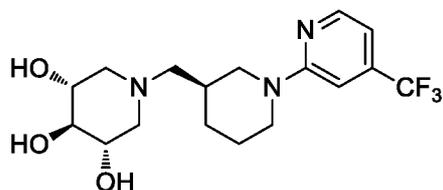
**(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**

[00233] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (100 мг, 0,20 ммоль) и 3-бром-5-трифторметилпиридина (90 мг, 0,40 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18 мг, 0,020 ммоль) и RuPhos (19 мг, 0,040 ммоль), затем добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (261 мг, 0,81 ммоль) под защитой 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(трифторметил)-5-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (108 мг, 84%); ИЭР МС  $m/z$  646,32  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00234] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (108 мг, 0,17 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли  $\text{BCl}_3$  (1M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (46 мг, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 8.17 (d,  $J = 0.7$  Гц, 1H), 7.52 (t,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 3.81 (dd,  $J = 12.5, 3.6$  Гц, 1H), 3.72 (dt,  $J = 12.7, 4.2$  Гц, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.13 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.90 (ddd,  $J = 11.0, 4.9, 2.1$  Гц, 1H), 2.75 (dd,  $J = 12.6, 9.3$  Гц, 1H), 2.42 (dd,  $J = 12.4, 8.7$  Гц, 1H), 2.27 (dd,  $J = 12.4, 5.4$  Гц, 1H), 2.01 (t,  $J = 10.6$  Гц, 1H), 1.95-1.79 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 1H); ИЭР МС  $m/z$  376,19  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Пример 176

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

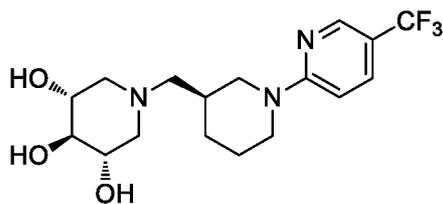


[00235] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (150 мг, 0,30 ммоль) и 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (272 мг, 1,50 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,42 мл, 2,40 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°С. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 4-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (73 мг, 38%); ИЭР MS *m/z* 646,33 [M + H]<sup>+</sup>.

[00236] В перемешиваемый раствор 4-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина (73 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°С под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°С в течение 4 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (37 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 6.97 (d, *J* = 0.8 Гц, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 13.0, 3.7 Гц, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.2 Гц, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.90 (ddd, *J* = 10.9, 4.9, 2.1 Гц, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.1, 9.6 Гц, 1H), 2.38 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Гц, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.4, 5.7 Гц, 1H), 1.97 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 1H); ИЭР MS *m/z* 376,19 [M + H]<sup>+</sup>.

**Пример 177**

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

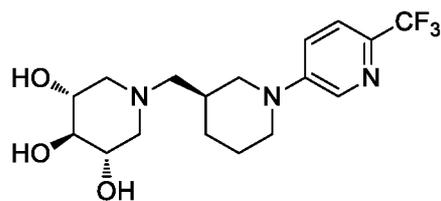
**ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**

[00237] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (120 мг, 0,24 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (218 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,33 мл, 1,92 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 5-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (98 мг, 63%); ИЭР МС *m/z* 646,33 [M + H]<sup>+</sup>.

[00238] В перемешиваемый раствор 5-(трифторметил)-2-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина (98 мг, 0,15 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (54 мг, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.32 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Гц, 1H), 7.75-7.63 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 4.34 (dd, *J* = 13.3, 3.8 Гц, 1H), 4.19 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Гц, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 10.9, 4.9, 2.2 Гц, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 12.4, 8.6 Гц, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.4, 5.8 Гц, 1H), 1.98 (t, *J* = 10.6 Гц, 1H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.63 -1.47 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H); ИЭР МС *m/z* 376,18 [M + H]<sup>+</sup>.

**Пример 178**

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

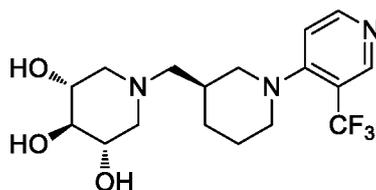


[00239] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (135 мг, 0,27 ммоль) и 5-бром-2-трифторметилпиридина (122 мг, 0,54 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (25 мг, 0,027 ммоль) и RuPhos (25 мг, 0,054 ммоль), затем добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (264 мг, 0,81 ммоль) под защитой 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(трифторметил)-5-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (84 мг, 48%); ИЭР МС *m/z* 646,33 [M + H]<sup>+</sup>.

[00240] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (84 мг, 0,13 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 0,75 мл, 0,75 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (33 мг, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.89 (ddd, *J* = 11.0, 5.0, 2.2 Гц, 1H), 2.80 (dd, *J* = 12.9, 9.4 Гц, 1H), 2.40 (dd, *J* = 12.5, 8.7 Гц, 1H), 2.27 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Гц, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 1H); ИЭР МС *m/z* 376,19 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 179

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

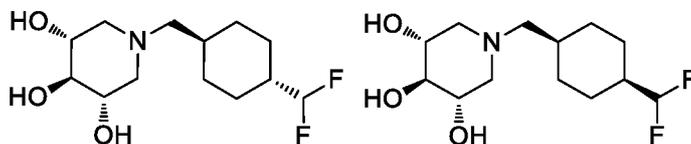


[00241] В перемешиваемый раствор (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((R)-пиперидин-3-илметил)пиперидина (200 мг, 0,40 ммоль) и 4-хлор-3-(трифторметил)пиридина (218 мг, 1,20 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,56 мл, 3,20 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч и затем добавляли воду при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 10 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 3-(трифторметил)-4-((S)-3-(((3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридина в виде масла (150 мг, 58%); ИЭР MS  $m/z$  646,32 [M + H]<sup>+</sup>.

[00242] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (150 мг, 0,23 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 1,16 мл, 1,16 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1M растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде масла (54 мг, 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.9$  Гц, 1H), 7.16 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.10 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.84 (ddd,  $J = 11.0, 5.0, 2.2$  Гц, 1H), 2.64 (dd,  $J = 12.5, 9.7$  Гц, 1H), 2.39-2.20 (m, 2H), 1.98 (t,  $J = 10.6$  Гц, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 1H); ИЭР MS  $m/z$  376,18 [M + H]<sup>+</sup>.

### Примеры 185 и 186

**(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол и (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**



[00243] 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<sub>3</sub> (50 мл). После экстракции DCM (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-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%).

[00244] 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 флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:4) с получением (4-формилциклогексил)метилбензоата в виде бесцветного масла (0,50 г, 53%).

[00245] 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. Реакционную смесь охлаждали при -78°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:10) с получением (4-(дифторметил)циклогексил)-метилбензоата в виде бесцветного масла (0,40 г, 75%).

[00246] Смесь вышеуказанного вещества (0,40 г, 1,5 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,45 г, 0,33 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:2) с получением (4-(дифторметил)циклогексил)метанола в виде прозрачной жидкости (0,21 г, 86%).

[00247] В раствор вышеуказанного вещества (0,21 г, 1,3 ммоль) в ацетоне (25 мл), охлажденном при 0°C, добавляли раствор CrO<sub>3</sub> (0,60 г, 6,0 ммоль) в 2,0 М водном растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (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 ( $3 \times 20$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:1 до 3:1) с получением 4-(дифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,22 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР показал, что это твердое вещество содержит смесь *цис*-изомера и *транс*-изомера в соотношении *цис:транс* = 0,32:0,68).

[00248] Смесь вышеуказанных *цис* и *транс* изомеров (0,050 г, 0,28 ммоль), (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (0,112 г, 0,28 ммоль), NATU (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. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 15$  мл). Объединенный экстракт промывали рассолом ( $2 \times 20$  мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали и разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:3 до 1:2) с получением ((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,048 г, 32%) и ((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,105 г, 62%), оба в виде белого твердого веществ; ИЭР МС  $m/z$  564,291  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00249] Под Ag в раствор ((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,10 г, 0,18 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (10 мл), охлажденном при 0°C, добавляли ЛАН (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  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). После экстракции Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 30$  мл) объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:7) с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,085 г, 87%); ИЭР МС  $m/z$  550,316  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

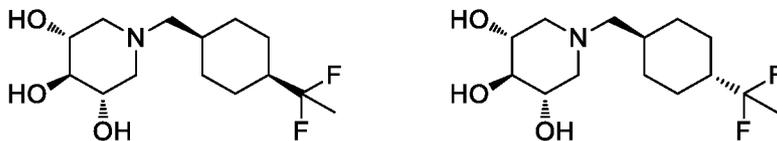
[00250] Смесь вышеуказанного вещества (0,085 г, 0,16 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20% Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и 2 капля концентрированной HCl в MeOH (20 мл) перемешивали под водородом при давлении одна атмосфера в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток нейтрализовали 1 M раствором  $\text{NH}_3$  в MeOH и затем очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,030 г, 68%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.74 (td, *J* = 57.1, 5.3 Гц, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 10.3, 8.8, 4.7 Гц, 2H), 3.08 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.62-1.45 (m, 8H); ИЭР МС *m/z* 280,174 [M + H]<sup>+</sup>.

[00251] (3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол получали из ((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона, как описано для (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола, и он был получен в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.60 (td, *J* = 57.1, 4.5 Гц, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 10.2, 8.7, 4.7 Гц, 2H), 3.08 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 10.6, 4.7, 1.6 Гц, 2H), 2.20 (d, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.92-1.62 (m, 7H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.25-1.12 (m, 2H), 1.01-0.84 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 280,168 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 187 и 188

**(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол и (3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**



[00252] В раствор *цис/транс*-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (3,20 г, 20,2 ммоль) в безводном MeOH (50 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (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 NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). После экстракции DCM (3 × 40 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом с получением прозрачной жидкости. Эту жидкость растворяли в безводном DMF (30 мл) и охлаждали при 0°C, и 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 реакционную смесь разбавляли рассолом (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-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 порциями ЛАН (1,00 г, 26,3 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли сульфата натрия гептагидрат (50 г), чтобы погасить реакцию, и суспензию перемешивали в течение 30 мин. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-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).

[00253] Под Ag 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 -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<sub>3</sub>N (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<sub>3</sub> (50 мл), и органический слой собирали. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл), и объединенный органический экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:9) с получением 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-циклогексанкарбальдегида в виде бесцветного масла (2,30 г, 90%).

[00254] Под Ag в раствор вышеуказанного вещества (2,30 г, 9,00 ммоль) в безводном THF (40 мл), охлажденном до 0°C, добавляли MeMgCl (3,0 M в THF, 4,0 мл, 12 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой, разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1:4) с получением 1-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)этанола в виде бесцветного масла (2,40 г, 98%).

[00255] 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 флэш-

хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:15 до 1:6) с получением 1-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексил)этанона в виде бесцветного масла (2,11 г, 89%).

[00256] Под Аг 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 NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл), и объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-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%).

[00257] Под Аг в раствор вышеуказанного вещества (1,10 г, 7,20 ммоль) в безводном DCM (25 мл) охлаждали 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 NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). После экстракции DCM (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-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%).

[00258] Под Аг 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. Реакционную смесь охлаждали при -78°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). После экстрагирования DCM (2 × 50 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:11 до 1:9) с получением (4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метилбензоата в виде бледно-желтого масла (1,45 г, 79%).

[00259] Смесь вышеуказанного вещества (1,45 г, 5,13 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 11 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали флэш-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%).

[00260] В раствор вышеуказанного вещества (0,85 г, 4,8 ммоль) в ацетоне (40 мл), охлажденном при 0°C, добавляли раствор CrO<sub>3</sub> (1,5 г, 15 ммоль) в 2,0 М водном растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 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 × 30 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом с получением 4-(1,1-дифторэтил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (0,90 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР показал, что это твердое вещество содержит смесь *цис*-изомера и *транс*-изомера в соотношении *цис:транс* = 0,35:0,65).

[00261] Смесь вышеуказанной смеси *цис*-изомера и *транс*-изомера (0,190 г, 1,00 ммоль), (3S,4S,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((S)-пиперидин-3-илметил)-пиперидина (0,300 г, 0,743 ммоль), NATU (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. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали и разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:5 до 1:3) с получением ((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,127 г, 31%) и ((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,228 г, 55%), оба в виде белого твердого вещества.

[00262] Под Ar в раствор ((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона (0,127 г, 0,220 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (15 мл), охлажденном при 0°C, добавляли ЛАН (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 NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). После экстракции Et<sub>2</sub>O (3 × 30 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:9 до 1:7) с получением (3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидина в виде бесцветного масла (0,11 г, 89%); ИЭР МС *m/z* 564,326 [M + H]<sup>+</sup>.

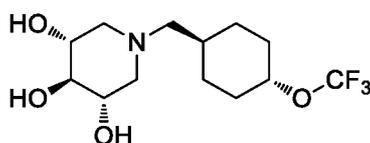
[00263] Смесь вышеуказанного вещества (0,11 г, 0,20 ммоль), Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%

Pd по массе, 0,050 г, 0,094 ммоль) и 2 капля концентрированной HCl в MeOH (15 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 NH<sub>3</sub> в MeOH и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М NH<sub>3</sub> MeOH/DCM, 1:6) с получением (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (0,050 г, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.48 (ddd, *J* = 10.3, 8.8, 4.7 Гц, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.73 (dq, *J* = 13.4, 3.7 Гц, 2H), 1.68-1.43 (m, 7H), 1.44-1.28 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 294,188 [M + H]<sup>+</sup>.

[00264] ((3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)-пиперидин-3,4,5-триол получали из ((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)-((3S,4R,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона, как описано для (3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола, и он был получен в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.70 (d, *J* = 4.3 Гц, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 2.87 (td, *J* = 8.6, 4.4 Гц, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.53 (t, *J* = 19.4 Гц, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H); ИЭР МС *m/z* 294,189 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 189

#### (3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00265] HATU (285 мг, 0,75 ммоль) добавляли в смешанный раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (200 мг, 0,50 ммоль) и 4-(трифторметокси)циклогексанкарбоновой кислоты (105 мг, 0,50 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C, затем добавляли DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением ((1r,4R)-4-

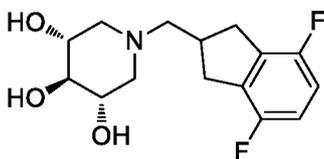
(трифторметокси)циклогексил)((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона в виде белого твердого вещества (90 мг, 30%); ИЭР МС  $m/z$  598,27 [M + H]<sup>+</sup>.

[00266] В раствор вышеуказанного вещества (90 мг, 0,15 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) при 0°C добавляли ЛАН (30 мг, 0,75 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь гасили медленно насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли, и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил)пиперидина в виде масла (64 мг, 73%); ИЭР МС  $m/z$  584,29 [M + H]<sup>+</sup>.

[00267] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (60 мг, 0,10 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1*M* в DCM, 0,50 мл, 0,50 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1*M* растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*R*,5*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (18 мг, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.28-4.14 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.8 Гц b, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 10.4, 4.3, 1.5 Гц, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 10.4, 4.3, 1.5 Гц, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.12-0.95 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  314,15 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 190

**(3*S*,4*r*,5*R*)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол**



[00268] NBS (1,55 г, 8,68 ммоль) добавляли в раствор 1,4-дифтор-2,3-диметилбензола (560 мг, 3,94 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) при КТ, затем добавляли ABCN (77 мг, 0,32 ммоль). Эту смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч и охлаждали до КТ. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой

(2 × 30 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2,3-бис(бромметил)-1,4-дифторбензол в виде масла (600 мг, 51%).

[00269] Диметилмалонат (0,28 мл, 2,42 ммоль) добавляли к NaN (480 мг, 60%, 12 ммоль) в THF (150 мл) и перемешивали в течение 30 мин при КТ, затем добавляли вышеуказанное вещество (600 мг, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при КТ, затем гасили водой медленно. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением диметил 4,7-дифтор-1H-инден-2,2(3H)-дикарбоксилата в виде масла (136 мг, 25%).

[00270] Вышеуказанное вещество (130 мг, 0,44 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл) и 6 н. HCl (8 мл), эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч и охлаждали до КТ. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток, содержащий 4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоновую кислоту, использовали на следующей стадии без очистки (44 мг, 49%).

[00271] HATU (205 мг, 0,54 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (147 мг, 0,36 ммоль) и вышеуказанного вещества (87 мг, 0,44 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C, затем добавляли DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль). Эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 × 30 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метанона в виде масла (208 мг, 99%); ИЭР MS *m/z* 584,26 [M + H]<sup>+</sup>.

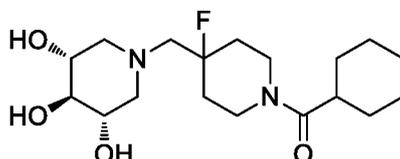
[00272] В раствор вышеуказанного вещества (140 мг, 0,18 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) при 0°C добавляли LАН (30 мг, 0,75 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь гасили медленно насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой (2 × 20 мл), отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования

растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил)пиперидина в виде масла (102 мг, 99%); ИЭР МС  $m/z$  570,27 [M + H]<sup>+</sup>.

[00273] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (102 мг, 0,18 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (1М в DCM, 0,88 мл, 0,88 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, после чего гасили безводным MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в 1М растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (42 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.88-6.82 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.78 -2.70 (m, 2H), 2.46 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  300,14 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 191

#### циклогексил(4-фтор-4-(((3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон



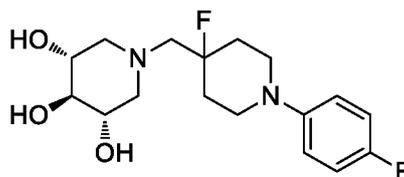
[00274] Под Ag в смесь (3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидина (167 мг, 0,32 ммоль), циклогексанкарбоновой кислоты (41 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,0 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (43,5 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексанах, с получением циклогексил(4-фтор-4-(((3*S*,4*r*,5*R*)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)-пиперидин-1-ил)метанона в виде белой пены (80 мг, 40%).

[00275] При -78°C под Ag в раствор вышеуказанного вещества (80 мг, 0,13 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли раствор BCl<sub>3</sub> (0,63 мл, 1 М в DCM, 1,50

ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при  $0^{\circ}\text{C}$  и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (сухая загрузка), используя 10% MeOH и 2%  $\text{NH}_3$  раствор в DCM, с получением циклогексил(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанона (25 мг, 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.32 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 3.89 (d,  $J = 13.8$  Гц, 1H), 3.49 (ddd,  $J = 10.2, 8.7, 4.8$  Гц, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.15-2.92 (m, 4H), -2.72-2.65 (m, 1H), 2.59 (d,  $J = 22.8$  Гц, 2H), 2.12 (dd,  $J = 11.5, 9.7$  Гц, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 5H), 1.65-1.20 (m, 7H); ИЭР MS  $m/z$  359,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 192

#### (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



[00276] В перемешиваемый раствор оксалилхлорида (1,80 мл, 21,4 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DMSO (3,8 мл, 53,5 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Эту смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли *трет*-бутил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 10,7 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (14,9 мл, 107 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение еще 15 мин, затем гасили водой. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный *трет*-бутил-4-фтор-4-формилпиперидин-1-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00277] В перемешиваемый раствор ((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (2,87 г, 7,13 ммоль) и вышеуказанного вещества (10,7 ммоль неочищенного) в безводном DCM (80 мл) добавляли  $\text{HOAc}$  (0,5 мл), и эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,57 г, 12,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили

насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 30$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил-4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (3.72 г, 84%). ИЭР МС  $m/z$  619,36  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00278] TFA (5 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли к вышеуказанному веществу (1,80 г, 2,91 ммоль) в DCM (30 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, затем при КТ в течение 2 ч. TFA и DCM удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  (80 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл), затем промывали водой, отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидина в виде масла (1,50 г, 99%). ИЭР МС  $m/z$  519,31  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

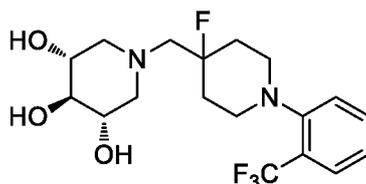
[00279] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (225 мг, 0,43 ммоль) и 4-бромфторбензола (152 мг, 0,87 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25 мг, 0,043 ммоль) и BINAP (54 мг, 0,086 ммоль), затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (124 мг, 1,29 ммоль) под  $\text{Ar}$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-(((4-фтор-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидина в виде масла (135 мг, 51%). ИЭР МС  $m/z$  613,33  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00280] В раствор вышеуказанного вещества (130 мг, 0,21 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20 масс.%, 8,6 мг, 0,012 ммоль) и 6 н.  $\text{HCl}$  (0,5 мл). Смесь обрабатывали водородом (1 атм) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали через целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1M растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (45 мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.08-6.90 (m, 4H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.12-2.93 (m, 6H), 2.61 (d,  $J = 22.8$  Гц, 2H), 2.13 (dd,  $J = 11.3, 10.2$  Гц, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  343,19 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 193

#### (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол

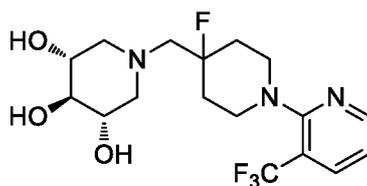


[00281] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидина (290 мг, 0,56 ммоль) и 1-бром-2-трифторметил-бензола (256 мг, 1,13 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (51 мг, 0,056 ммоль) и BINAP (70 мг, 0,112 ммоль), затем добавляли KO<sup>t</sup>Bu (163 мг, 1,67 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидина в виде масла (136 мг, 37%).

[00282] В раствор вышеуказанного вещества (136 мг, 0,13 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) с двумя каплями HCl (6 н.) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (cat.). В смесь загружали газ H<sub>2</sub> (1 атм) и перемешивали в течение 18 ч. Фильтрование через короткую колонку, упакованную целитом с последующими выпариванием и флэш-хроматографией (сухая загрузка) с использованием 10% MeOH и 2% NH<sub>3</sub> раствора в DCM привели к получению (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (54 мг, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.73-7.41 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 3.53 (td,  $J = 9.3, 4.4$  Гц, 2H), 3.23-2.96 (m, 5H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.63 (d,  $J = 23.1$  Гц, 2H), 2.14 (dd,  $J = 11.4, 10.0$  Гц, 2H), 2.04-1.70 (m, 4H); ИЭР МС  $m/z$  393,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 194

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

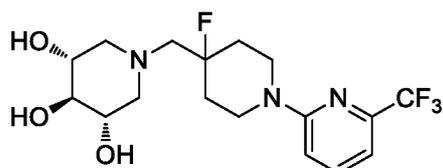


[00283] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидина (152 мг, 0,29 ммоль) и 2-хлор-3-трифторметилпиперидина (106 мг, 0,58 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (121 мг, 0,87 ммоль) под Ag. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч и затем добавляли воду. 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 2-(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиперидина в виде масла (78 мг, 40%).

[00284] При -78°C под Ag в раствор вышеуказанного вещества (74 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли раствор  $BCl_3$  (0,6 мл, 1 М в DCM, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и при 0°C в течение 4 ч, затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (сухая загрузка), используя 10% MeOH и 2%  $NH_3$  раствор в DCM, с получением (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(3-(трифторметил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (14 мг, 33%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.66-8.30 (m, 1H), 8.01 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Гц, 1H), 7.15 (ddd,  $J = 7.8, 4.8, 0.9$  Гц, 1H), 3.52 (ddd,  $J = 10.2, 8.8, 4.8$  Гц, 2H), 3.37 (dt,  $J = 13.1, 4.1$  Гц, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.63 (d,  $J = 22.9$  Гц, 2H), 2.13 (dd,  $J = 11.3, 10.1$  Гц, 2H), 2.00 (dd,  $J = 13.6, 10.2$  Гц, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H); ИЭР MS  $m/z$  394,2  $[M + H]^+$ .

### Пример 195

#### (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(6-(трифторметил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол



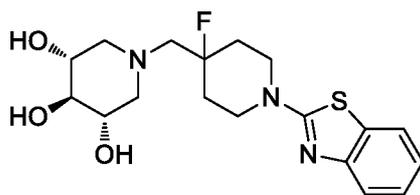
[00285] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидина (200 мг, 0,39 ммоль) и 2-хлор-6-трифторметил-

пиридина (200 мг, 0,77 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (161 мг, 1,17 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 18 ч и затем добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $Na_2SO_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 2-(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридина в виде масла (88 мг, 34%).

[00286] При  $-78^\circ C$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (88 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли раствор  $BCl_3$  (0,8 мл, 1 М в DCM, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78$  в течение 1 ч и при  $0^\circ C$  в течение 4 ч, затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при  $0^\circ C$  и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (сухая загрузка), используя 10% MeOH и 2%  $NH_3$  раствор в DCM, с получением (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триола (3,9 мг, 7,5%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.01-7.44 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 4.19 (d,  $J = 13.0$  Гц, 2H), 3.50 (ddd,  $J = 10.1, 8.7, 4.8$  Гц, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 3H), 2.60 (d,  $J = 23.0$  Гц, 2H), 2.12 (t,  $J = 10.7$  Гц, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 2H); ИЭР MS  $m/z$  394,2  $[M + H]^+$ .

### Пример 196

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



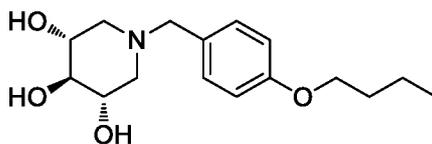
[00287] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)-1-((4-фторпиперидин-4-yl)метил)пиперидина (210 мг, 0,41 ммоль) и 2-бромбензо[d]тиазола (174 мг, 0,81 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (38 мг, 0,04 ммоль) и RuPhos (37 мг, 0,08 ммоль), затем добавляли  $Cs_2CO_3$  (401 мг, 1,23 ммоль) под Ar. Смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 18 ч и затем добавляли воду при  $0^\circ C$ . Смесь экстрагировали EtOAc ( $2 \times 30$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 10$  мл), отделяли и сушили над  $Na_2SO_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на

силикагеле с получением 2-(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензо[d]тиазола в виде масла (200 мг, 75%).

[00288] При  $-78^{\circ}\text{C}$  под Ar в раствор вышеуказанного вещества (42 мг, 0,064 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли раствор  $\text{BCl}_3$  (0,35 мл, 1 М в DCM, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, затем добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение еще 2 ч при  $0^{\circ}\text{C}$  и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (сухая загрузка), используя 10% MeOH и 2%  $\text{NH}_3$  раствор в DCM, с получением (3S,4r,5R)-1-(((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)-пиперидин-3,4,5-триола (13 мг, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.74-7.61 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 1H), 7.30 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.3$  Гц, 1H), 7.17-7.04 (m, 1H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.21-2.91 (m, 3H), 2.64 (d,  $J = 23.0$  Гц, 2H), 2.2-2.00 (m, 4H), 1.95-1.74 (m, 2H); ИЭР MS  $m/z$  382,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 197

#### (3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол



[00289] В раствор (3S,4r,5R)-3,4,5-трис(бензилокси)пиперидина (4,03 г, 10,0 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20 масс.%, 0,50 г, 0,94 ммоль) и концентрированный водный раствор HCl (2,0 мл). Смесь перемешивали под водородом (1 атм) в течение 18 ч. Добавляли твердый  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 г) и безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10 г), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали через целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (50 мл), затем добавляли DIPEA (3,5 мл, 20 ммоль) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (4,5 г, 20 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc, 1:9) с получением *трет*-бутил-(3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (2,3 г, 99%).

[00290] В перемешиваемый раствор вышеуказанного вещества (2,3 г, 9,9 ммоль) в пиридине (40 мл) добавляли уксусный ангидрид (6,0 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при КТ в течение 18 ч смесь концентрировали при пониженном давлении при примерно  $40^{\circ}\text{C}$ , и остаток разбавляли насыщенным водным раствором

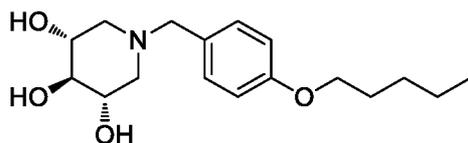
NaHCO<sub>3</sub> (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), и объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток совместно выпаривали с гексанами (2 × 100 мл) и затем сушили под вакуумом с получением бледно-желтого кристаллического твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в DCM (50 мл), затем добавляли TFA (8 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). После экстракции DCM (3 × 50 мл) объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде бледно-желтого твердого вещества (2,5 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.09 (t, J = 9.3 Гц, 1H), 4.92-4.76 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.53 (dd, J = 12.9, 10.3 Гц, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ИЭР МС *m/z* 260,12 [M + H]<sup>+</sup>.

[00291] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (0,075 г, 0,29 ммоль) и 4-бутоксibenзальдегида (0,071 г, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,11 мг, 0,52 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и затем экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (0,107 г, 88%). ИЭР МС *m/z* 422,22 [M + H]<sup>+</sup>.

[00292] Вышеуказанное вещество (0,107 г, 0,254 ммоль) растворяли в 1 М растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при 60°C для удаления ацетамида сублимацией с получением (3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,0675 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.30-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.09 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.92 (t, J = 10.8 Гц, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Гц, 3H); ИЭР МС *m/z* 296,19 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 198

#### (3S,4r,5R)-1-(4-(пентилокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол

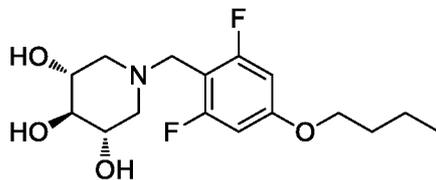


[00293] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (0,090 г, 0,35 ммоль) и 4-(пентилокси)бензальдегида (0,077 г, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,11 г, 0,52 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пентилокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (0,13 г, 86%). ИЭР МС  $m/z$  436,24  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00294] Вышеуказанное вещество (0,130 г, 0,299 ммоль) растворяли в 1 М растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при  $60^\circ\text{C}$  для удаления ацетамида сублимацией с последующей перекристаллизацией из MeOH с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пентилокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,063 г, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27-7.18 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 3.97 (t,  $J = 6.5$  Гц, 2H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.09 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H) 2.99-2.90 (m, 2H), 1.92 (t,  $J = 10.8$  Гц, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H); ИЭР МС  $m/z$  310,21  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 199

#### (3S,4r,5R)-1-(4-бутокси-2,6-дифторбензил)пиперидин-3,4,5-триол



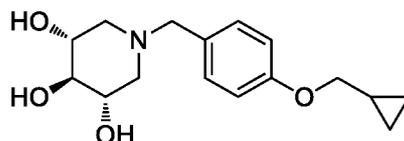
[00295] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (0,090 г, 0,35 ммоль) и 4-бутокси-2,6-дифторбензальдегида (0,086 г, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,11 мг, 0,52 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над

безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(4-бутокси-2,6-дифторбензил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (0,146 г, 92%). ИЭР МС  $m/z$  458,21 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

[00296] Вышеуказанное вещество (0,146 г, 0,319 ммоль) растворяли в 1 М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при 60°C для удаления ацетамида сублимацией с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(4-бутокси-2,6-дифторбензил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,089 г, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.64-6.53 (m, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 3.68 (d,  $J = 1.5$  Гц, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 3H), 1.99 (dd,  $J = 11.4, 10.0$  Гц, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Гц, 3H); ИЭР МС  $m/z$  332,18 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

### Пример 200

#### (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол



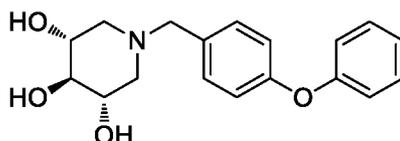
[00297] В перемешиваемый раствор (3*S*,4*r*,5*R*)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (0,075 г, 0,29 ммоль) и 4-(циклопропилметокси)бензальдегида (0,070 г, 0,40 ммоль) в  $\text{DCM}$  (5 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (106 мг, 0,50 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), и затем экстрагировали  $\text{DCM}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого кристаллическое твердое вещество (0,10 г, 82%). ИЭР МС  $m/z$  420,21 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

[00298] Вышеуказанное вещество (0,100 г, 0,238 ммоль) растворяли в 1 М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при 60°C для удаления ацетамида сублимацией с последующей очисткой флэш-хроматографией на силикагеле (0,5 М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , 1:7) с получением (3*S*,4*r*,5*R*)-

1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,0493 г, 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.31-7.22 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 3.83 (d,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.18 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.14 (s, br., 2H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.43-0.31 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  294,18  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 201

#### (3S,4r,5R)-1-(4-феноксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол

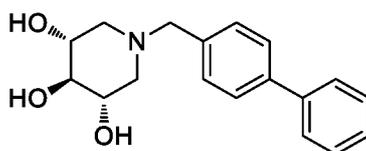


[00299] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (0,100 г, 0,386 ммоль) и 4-феноксibenзальдегида (0,110 г, 0,557 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,15 мг, 0,71 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3S,4r,5R)-1-(4-феноксibenзил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (0,14 г, 82%). ИЭР МС  $m/z$  442,19  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00300] Вышеуказанное вещество (0,140 г, 0,317 ммоль) растворяли в 1 М растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при  $60^\circ\text{C}$  для удаления ацетамида сублимацией с последующей перекристаллизацией из MeOH с получением (3S,4r,5R)-1-(4-феноксibenзил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,095 г, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.41-7.28 (m, 4H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 3.59-3.46 (m, 4H), 3.11 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 2.96 3.00-2.92 (m, 2H), 1.95 (t,  $J = 10.7$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  316,16  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 202

#### (3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триол



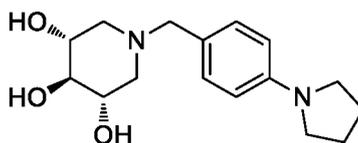
[00301] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-

триилтриацетата (0,100 г, 0,386 ммоль) и [1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (0,100 г, 0,549 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,15 мг, 0,71 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 10$  мл). Объединенный экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны, от 1:6 до 1:4) с получением (3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (0,14 г, 85%). ИЭР МС  $m/z$  426,20  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00302] Вышеуказанное вещество (0,146 г, 0,329 ммоль) растворяли в 1 М растворе  $\text{NH}_3$  в MeOH (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в глубоком вакууме при  $60^\circ\text{C}$  для удаления ацетамида сублимацией с последующей перекристаллизацией из MeOH с получением (3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (0,080 г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.65-7.57 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.12 (t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 1.98 (t,  $J = 10.7$  Гц, 2H); ИЭР МС  $m/z$  300,16  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Пример 203

#### (3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол

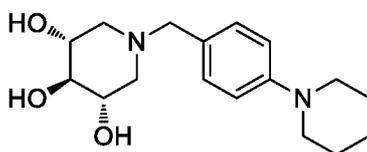


[00303] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (130 мг, 0,50 ммоль) и 4-(пирролидин-1-ил)бензальдегида (130 мг, 0,75 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли HOAc (0,1 мл), затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (180 мг, 0,55 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь разбавляли DCM, затем промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (180 мг, 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.13-7.04 (m, 2H), 6.57-6.48 (m, 2H), 5.02-4.86 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 4H), 3.08 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Гц, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 6H); ИЭР МС  $m/z$  419,228  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00304] Вышеуказанное вещество (180 мг, 0,43 ммоль) растворяли в 2 М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (30 мл) и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триола (46,6 мг, 37%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.04 -7.02 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 2H), 4.68 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 4.64- 4.63 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 3H), 3.26 -3.16 (m, 5H), 2.85 (td,  $J = 8.7, 4.3$  Гц, 1H), 2.76 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 2.73 (d,  $J = 5.0$  Гц, 1H), 1.95-1.92 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  293,187  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

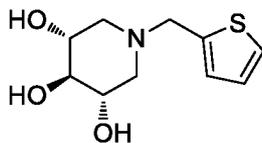
#### Пример 204

#### (3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол



[00305] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (130 мг, 0,50 ммоль) и 4-(пиперидин-1-ил)бензальдегида (142 мг, 0,75 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли  $\text{HOAc}$  (0,1 мл), затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (180 мг, 0,55 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Смесь разбавляли DCM, затем промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (190 мг, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23-7.15 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 5.04-4.90 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.17-3.12 (m, 4H), 3.11 (dd,  $J = 5.1, 1.4$  Гц, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.75- 1.70 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 2H). ИЭР МС  $m/z$  433,245  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[00306] Вышеуказанное вещество (190 мг, 0,44 ммоль) растворяли в 2 М растворе  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (30 мл) и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триола (105 мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.25-7.14 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.17-3.12 (m, 4H), 3.09 (td,  $J = 9.1, 1.4$  Гц, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Гц, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.76- 1.70 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 2H); ИЭР МС  $m/z$  307,207  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Пример 205****(3S,4r,5R)-1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-3,4,5-триол**

[00307] В перемешиваемый раствор (3S,4r,5R)-пиперидин-3,4,5-триилтриацетата (130 мг, 0,50 ммоль) и тиофен-2-карбальдегида (85 мг, 0,75 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (180 мг, 0,85 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Органический слой отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-3,4,5-триилтриацетата в виде белого твердого вещества (150 мг, 84%). ИЭР МС *m/z* 356,12 [M + H]<sup>+</sup>.

[00308] Вышеуказанное вещество (150 мг, 0.42 ммоль) растворяли в 2 М растворе NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сушили в глубоком вакууме при 60°C в течение 4 ч, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (3S,4r,5R)-1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-3,4,5-триола в виде белого твердого вещества (75 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.9 Гц, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 11.2, 10.2 Гц, 2H); ИЭР МС *m/z* 230,08 [M + H]<sup>+</sup>.

[00309] Соединения Примеров 40-61, 63-105, 107-141, 143-145, 147-148, 150-160, 160-166 и 180-184, которые указаны в Таблице 1, синтезируют по методикам, аналогичным схемам и примерам, приведенным в данном документе.

Биологическая активность

Анализ для определения значений IC<sub>50</sub> для ингибирования GBA2 в клеточном лизате

[00310] Стабильные GBA2-экспрессирующие клетки НЕК293Т 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. Lentивирусные 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 пурамицина в течение нескольких недель, как определено анализами активности и вестерн-блоттингом.

[00311] 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. C10E6, pH 5,5. Клеточные гомогенаты (0,25 мг/мл) стабильной сверхэкспрессирующей GBA2 линии клеток HEK293T предварительно инкубировали в течение 10 мин на льду с ингибитором GСазы (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- $\beta$ -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- $\beta$ -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, pH 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 IC<sub>50</sub> определяли путем аппроксимации данных к кривой log[концентрация ингибитора]-ответ с использованием GraphPad Prism. Значения IC<sub>50</sub> вычисляли как концентрацию ингибитора, необходимую для ингибирования активности GBA2 на 50%.

[00312] Протестированные соединения по изобретению демонстрируют

значения  $IC_{50}$  для ингибирования GBA2 в диапазоне 0,1 нМ-50 мкМ.

Анализ для определения ингибирования крысиных интестинальных альфа-гликозидаз

[00313] Различные концентрации тестируемых соединений подготавливали в DMSO и затем разводили в буфере, состоящем из 100 мМ лимонной кислоты, 200 мМ динатрийфосфата, рН 6,0. Крысиный кишечный ацетоновый порошок (Sigma) растворяли до 12,5 мг/мл в буфере для анализа и обрабатывали ультразвуком в ледяной бане, центрифугировали, и надосадочную жидкость собирали, делили на аликвоты и хранили при  $-20^{\circ}C$  до использования. В день анализа крысиный кишечный лизат разводили до 6,25 мг/мл (реакции сахарозы) и 2,1 мг/мл (реакции мальтозы) в буфере для анализа. Конечные реакционные растворы для сахарозы содержали 2,1 мг/мл крысиного кишечного лизата, 40 мМ сахарозы, 50 или 25 мкМ тестируемого соединения и 3,3% DMSO. Конечный реакционный раствор для мальтозы содержал 0,69 мг/мл крысиного кишечного лизата, 10 мМ мальтозы, 50 или 25 мкМ тестируемого соединения и 3,3% DMSO. Реакцию инициировали добавлением субстрата (сахароза или мальтоза) и оставляли протекать при  $37^{\circ}C$  в течение 20 мин для оценки активности крысиных кишечных альфа-гликозидаз. Реакцию останавливали добавлением 20 мкл 2 М трис-НСl, рН 7,0. Глюкозу, продуцированную во время реакции, детектировали с использованием коммерческого набора для детектирования глюкозы Amplex Red от Thermo Fisher. Для полного планшета детекционную смесь Amplex Red подготавливали примешиванием 35 мкл глюкозооксидазы, 35 мкл пероксидазы хрена и 35 мкл Amplex Red в 3395 мкл буфера для детектирования 1X Amplex Red. В сумме 30 мкл детекционной смеси добавляли в каждую лунку. Флуоресценцию измеряли в кинетическом режиме на планшет-ридере Biotek Synergy H4 при длине волны возбуждения 573 нм и длине волны эмиссии 610 нм в течение 15 мин и количественно определяли из данных за 10 мин. Инкубирования без добавления крысиного кишечного лизата использовали для коррекции по фоновому количеству глюкозы, присутствующей в образцах. Инкубирования без добавления тестируемого соединения использовали для определения максимальной ферментативной активности. Процент ингибирования крысиных кишечных альфа-гликозидаз определяли путем деления количества глюкозы, детектированной в присутствии тестируемого соединения на количество глюкозы, детектированной в лунках с максимальной ферментативной активностью. Все условия анализировали в трех повторах. Тестируемые соединения подвергали предварительному скринингу, чтобы убедиться, что они не

ингибируют ни один из ферментов, содержащихся в детекционном наборе Amplex Red. Если обнаруживали более чем 15%-е ингибирование ферментов набора Amplex Red, то тестируемые соединения подвергали скринингу с использованием набора для гексокиназного детектирования глюкозы от Sigma. Конечные реакционные растворы представляли собой те же растворы, которые описаны выше для детекционного набора Amplex Red. Через 20 мин реакционного времени при 37°C 100 мкл гексокиназного реагента для определения глюкозы добавляли во все тестируемые лунки за исключением контрольных лунок без добавления ферментов и лунок без добавления тестируемых соединений. Планшет инкубировали в течение еще 15 мин при комнатной температуре, и поглощение регистрировали при 340 нм на планшет-ридере Biotek Synergy H4. Процент ингибирования крысиных кишечных альфа-гликозидаз определяли так же, как описано выше.

[00314] Протестированные соединения по изобретению в концентрации 25 мкМ с использованием сахарозы в качестве субстрата демонстрируют процент ингибирования крысиных кишечных альфа-гликозидаз менее 20%.

[00315] Репрезентативные данные анализа ингибирования GBA2, описанного выше, представлены в Таблице 3, где символ “\*\*\*” указывает на то, что  $IC_{50} < 100$  нМ; символ “\*\*” указывает на то, что  $100$  нМ  $< IC_{50} < 1$  мкМ; и символ “\*” указывает на то, что  $1$  мкМ  $< IC_{50} < 25$  мкМ. Репрезентативные данные анализа ингибирования крысиных кишечных альфа-гликозидаз, описанного выше, с использованием концентрации соединений 25 мкМ и сахарозы в качестве субстрата представлены в Таблице 3. Для сравнения первые две записи в таблице показывают данные для соединений (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).

**Таблица 3**

<b>Пример</b>	<b>Название</b>	<b>GBA2 IC<sub>50</sub></b>	<b>Крысиные α- гликозидазы (% ингибиро- вания)</b>
-	(2R,3R,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (NB-DNJ, миглустат)	***	98

Пример	Название	GBA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
-	(2R,3R,4R,5S)-1-(5-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметокси)пентил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (AMP-DNM, Genz-529648)	***	85
1	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
2	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
3	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	1
4	(3S,4r,5R)-1-(2-циклогексилэтил)пиперидин-3,4,5-триол	***	14
5	(3S,4r,5R)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидин-3,4,5-триол	***	10
6	(3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3
7	(3S,4r,5R)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
8	(3S,4r,5R)-1-(3,4-дихлорфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
9	(3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
10	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пирролидин-1-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	7
11	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(пиперидин-1-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	10

Пример	Название	GVA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
12	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-морфолинофенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
13	(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	5
14	(3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	2
15	(3S,4r,5R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторфенетил)пиперидин-3,4,5-триол	***	8
16	(3S,4r,5R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол	**	7
17	(3S,4r,5R)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол	**	0
18	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-( <i>орто</i> -толил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
19	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	6
20	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
21	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	6
22	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
23	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-	***	5

Пример	Название	GBA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
	триол		
24	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3
25	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	1
26	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
27	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	2
28	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	11
29	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
30	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	6
31	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
32	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-изопропилтиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	2
33	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-	***	9

Пример	Название	GVA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
	ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол		
34	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	2
35	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	7
36	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
37	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	0
38	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
39	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	0
62	(3S,4r,5R)-1-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	12
106	(3S,4r,5R)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	9
142	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
146	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
149	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-	***	0

Пример	Название	GBA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
	триол		
<b>161</b>	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
<b>162</b>	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
<b>167</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
<b>168</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	7
<b>169</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	13
<b>170</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	14
<b>171</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	1
<b>172</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	15
<b>173</b>	(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3

Пример	Название	GBA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
174	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3
175	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	3
176	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	0
177	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	*	7
178	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	6
179	(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	6
185	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	3
186	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	8
187	(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	0
188	(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(1,1-	***	10

Пример	Название	GVA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
	дифторэтил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол		
189	(3S,4R,5R)-1-(((1R,4R)-4-(трифторметокси)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3
190	(3S,4r,5R)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
191	циклогексил(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон	**	1
192	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	2
193	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	2
194	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	***	4
195	(3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	5
196	(3S,4r,5R)-1-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол	**	10
197	(3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол	***	5
198	(3S,4r,5R)-1-(4-(пентилокси)бензил)пиперидин-	***	12

Пример	Название	GBA2 IC <sub>50</sub>	Крысиные α- глюкозидазы (% ингибиро- вания)
	3,4,5-триол		
199	(3S,4r,5R)-1-(4-бутокси-2,6-дифторбензил)пиперидин-3,4,5-триол	*	5
200	(3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	***	7
201	(3S,4r,5R)-1-(4-феноксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол	***	3
202	(3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	***	11
203	(3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	**	-
204	(3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол	**	4
205	(3S,4r,5R)-1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-3,4,5-триол	*	4

[00316] 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.

[00317] 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.

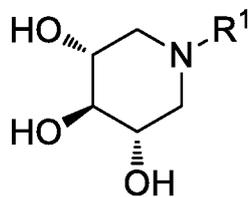
#### ССЫЛКИ

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

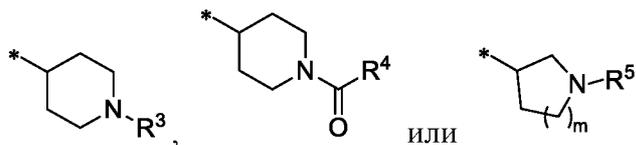
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

$R^1$  представляет собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  равно 1, 2 или 3, и  $R^2$  представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{2-6}$ алкенилом, циклопропилом, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино,  $C_{1-6}$ алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{2-6}$  алкенилом, циклопропилом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ; и

где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем

одним F, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

где m равно 1 или 2; и

где R<sup>5</sup> представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub>алкоксил, OCF<sub>3</sub>, и/или CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

2. Соединение по п. 1, где:

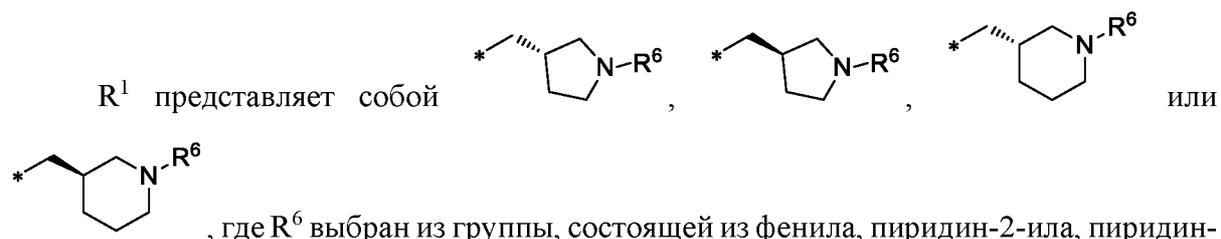
R<sup>1</sup> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n равно 1 или 2, и R<sup>2</sup> представляет собой циклогексил, циклогексилметил, фенилэтил, 4-фенилциклогексил, 4-(трифторметокси)циклогексил, спиро[2.5]октан-6-ил, спиро[3.5]нонан-7-ил, спиро[4.5]декан-8-ил, (5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил, 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-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил, 1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамоил)пиперидин-4-ил, 1-(циклогексилкарбамотиоил)пиперидин-4-ил, 1-фенилпиперидин-4-ил, 1-циклогексилазетидин-3-ил, тиофен-2-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<sub>1-6</sub>алкилом, циклопропил, винилом, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, C<sub>1-6</sub>алкокси и/или CF<sub>3</sub>; или

R<sup>1</sup> представляет собой бензил, замещенный, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1-6</sub>алкилом, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, C<sub>1-6</sub>алкокси, циклопропилметокси, фенокси, и/или CF<sub>3</sub>; или

R<sup>1</sup> представляет собой фенилэтил, возможно 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<sub>1</sub>-алкилом, циклопропилом, пропен-2-илом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; или

R<sup>1</sup> представляет собой (1-формилпиперидин-4-ил)метил, замещенный на формильной группе одним C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>3-7</sub>-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, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; или



, где R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-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, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

**3.** Соединение по п. 1, где:

R<sup>1</sup> 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-(*тrem*-бутил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(*тrem*-бутил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(*тrem*-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, ((1s,4S)-4-метоксициклогексил)метил, ((1r,4R)-4-метоксициклогексил)метил, (4-(метоксиметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил, ((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)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, фенетил, 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-циклопропил-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-бутоксифенетил, 4-(циклопропилметокси)-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-трифторэтил)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-циклопентилацетил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(циклопентанкарбонил)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-(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-1H-инден-2-ил)метил, 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-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-(*ortho*-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)пиримидин-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-(*ortho*-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-1H-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)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(бензо[d]тиазол-4-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-(бензо[d]тиазол-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(5-(трифторметил)-пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)-пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, ((S)-1-(2-(трифторметил)-пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)метил, 1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил, 4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил, ((1r,4R)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(дифторметил)циклогексил)метил, ((1s,4S)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)метил, ((1r,4R)-4-(трифторметокси)-циклогексил)метил, (4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил, (1-(циклогексанкарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-(4-фторфенил)-пиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-(2-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил, (4-фтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил, (1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил, 4-бутоксibenзил, 4-(пентилокси)бензил, 4-бутокси-2,6-дифторбензил, 4-(циклопропилметокси)бензил, 4-феноксibenзил, [1,1'-бифенил]-4-илметил, 4-(пирролидин-1-ил)бензил, 4-(пиперидин-1-ил)бензил или тиофен-2-илметил.

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(3-циклогексилпропил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

(3S,4r,5R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-(3-хлор-2-фторфенил)бутан-2-ил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(циклогексилметил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

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

(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-(*трет*-бутил)циклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-

триол;

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

3,4,5-триол;

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

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

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

(3S,4R,5R)-1-(((1s,4S)-4-циклопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((1r,4R)-4-циклопропилциклогексил)метил)пиперидин-3,4,5-

триол;

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(спиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((5S,8s)-3,3-диметил-2-оксаспиро[4.5]декан-8-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

триол;

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

триол;

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

(3S,4r,5R)-1-фенетилпиперидин-3,4,5-триол;

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

(3S,4r,5R)-1-(2-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(2-фтор-4-метоксифенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(2,6-дифтор-4-(трифторметил)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенетил)пиперидин-3,4,5-

триол;

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

(3S,4r,5R)-1-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)фенетил)пиперидин-3,4,5-

триол;

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

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

(3S,4r,5R)-1-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(3,5-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(6-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(тиофен-3-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(3-(2-фторфенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(3-(4-фторфенил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(3-(тиофен-2-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(3-(тиофен-3-ил)пропил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(3-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((4-метил-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((4-фтор-1-фенилпиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-(2-(1-фенилпиперидин-4-ил)этил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 (3S,4r,5R)-1-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;  
 2-метил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;  
 2,2-диметил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;  
 1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3-метил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

3,3-диметил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он;

2-циклопентил-1-(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

циклопропил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклобутил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклопентил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

циклогексил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

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

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

(4-метоксициклогексил)(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(4-(трифторметил)циклогексил)(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

фенил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

(3-(трифторметил)фенил)(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

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

тиофен-3-ил(4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

N-циклогексил-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид;

N-циклогексил-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-

ил)метил)пиперидин-1-карботиоамид;

(3S,4S,5R)-1-((1-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклогексил)азетидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

триол;

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

триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-

триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-метилпиридин-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-

3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3R,4R,5S)-1-(((R)-1-(тиофен-3-ил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-3,4,5-

триол;

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

(4-(трифторметил)фенил)((R)-3-(((3S,4R,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)метанон;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пирролидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4R,5R)-1-(((R)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4S,5R)-1-(((S)-1-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиперидин-3-

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-((4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)пиперидин-3,4,5-триол;

циклогексил(4-фтор-4-(((3S,4r,5R)-3,4,5-тригидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)метанон;

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

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

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

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

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

(3S,4r,5R)-1-(4-бутоксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-(пентилокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-бутокси-2,6-дифторбензил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-(циклопропилметокси)бензил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-феноксibenзил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)бензил)пиперидин-3,4,5-триол;

(3S,4r,5R)-1-(тиофен-2-илметил)пиперидин-3,4,5-триол;

или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

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

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

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

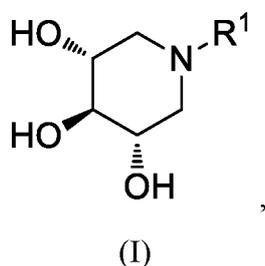
8. Соединение по любому из пп. 1-7, которое снижает уровни ферментативной

активности GBA2.

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

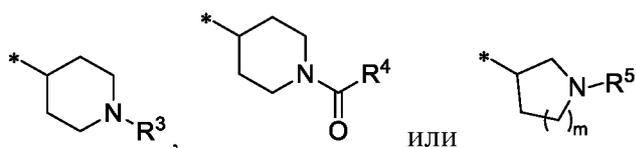
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

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



где

$R^1$  представляет собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  равно 1, 2 или 3, и  $R^2$  представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



или , каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропил, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, C<sub>1</sub>-алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где  $R^3$  представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из

которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилом, C<sub>1</sub>-алкокси, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

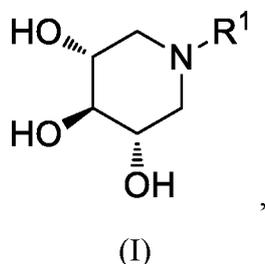
где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>3-7</sub>-циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

где m равно 1 или 2; и

где R<sup>5</sup> представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>,

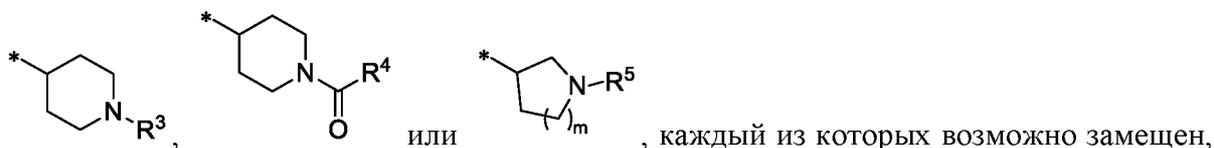
при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

**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<sup>1</sup> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>, где n равно 1, 2 или 3, и R<sup>2</sup> представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, C<sub>1</sub>-алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилем, C<sub>1</sub>-алкокси, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

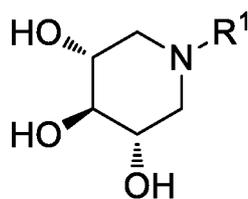
где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

где m равно 1 или 2; и

где R<sup>5</sup> представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

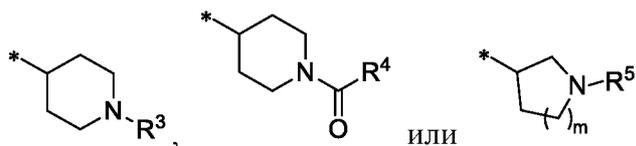
**13.** Способ лечения состояния, которое модулируется GBA2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где

$R^1$  представляет собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  равно 1, 2 или 3, и  $R^2$  представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропилом, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино,  $C_1$ -алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где  $R^3$  представляет собой  $C_1$ -алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропилом,  $C_1$ -алкокси,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ; и

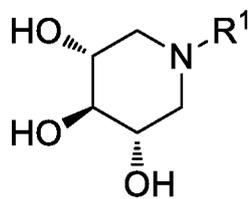
где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ -алкил,  $C_3$ -7циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F,  $C_1$ -алкилом,  $ONH_2$  и/или  $CF_3$ ; и

где  $m$  равно 1 или 2; и

где  $R^5$  представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_1$ -алкоксил,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ,

при условии, что  $R^1$  не представляет собой бензил или 3-фенилпропил.

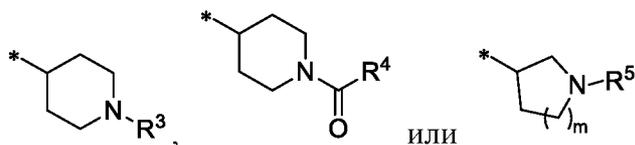
14. Способ лечения состояния, выбранного из неврологического заболевания, лизосомной болезни накопления и заболевания печени, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где

$R^1$  представляет собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  равно 1, 2 или 3, и  $R^2$  представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



или , каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропил, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино,  $C_1$ -алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пиразол-4-илом;

где  $R^3$  представляет собой  $C_1$ -алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_1$ -алкилом,  $C_2$ -алкенилом, циклопропил,  $C_1$ -алкокси,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ; и

где  $R^4$  представляет собой  $C_1$ -алкил,  $C_3$ -7циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или циклопентилметил, каждый из которых возможно замещен, в

количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, C<sub>1</sub>-алкилом, OCH<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>; и

где m равно 1 или 2; и

где R<sup>5</sup> представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-алкоксилем, OCF<sub>3</sub> и/или CF<sub>3</sub>,

при условии, что R<sup>1</sup> не представляет собой бензил или 3-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 аргирофильными зернами, атаксию-телеангиэктазию (А-Т), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), расстройство аутистического спектра (ASD), мышечную дистрофию Беккера (BMD), биполярное расстройство (BD), болезнь Блута (Bluit), мозжечковую атаксию, болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), 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 (ЕТ), семейную британскую деменцию, семейную датскую деменцию, фибромиалгию, лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17), атаксию Фридрейха, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, 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-понтон-

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, 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 Сандхоффа, 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), галактоземия, 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 липофуциноз или болезнь Сандхоффа.

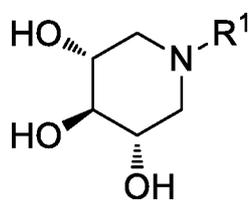
20. Способ по п. 13 или 14, где состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

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.

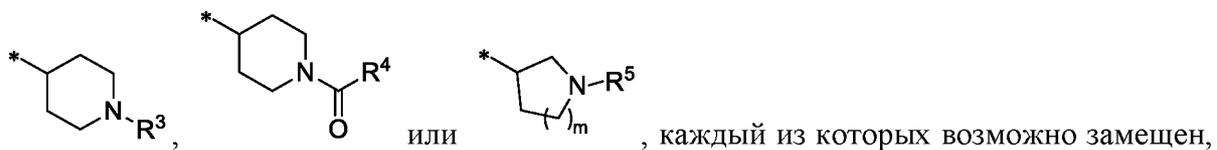
23. Способ по любому из пп. 11-22, где субъектом является человек.

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



где

$R^1$  представляет собой  $(CH_2)_nR^2$ , где  $n$  равно 1, 2 или 3, и  $R^2$  представляет собой циклогексил, фенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, пиридин-2-ил, адамантил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил, 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, (бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил, (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил, 1-циклогексилазетидин-3-ил,



, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl, C<sub>1</sub>-алкилом, C<sub>2</sub>-алкенилом, циклопропилом, дифторметилом, 1,1-дифторэтил-1-илом, 2-фторпропан-2-илом, метоксиметилом, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, фенилом, пирролидин-1-илом, пиперидин-1-илом, 4-морфолино, C<sub>1</sub>-алкокси, 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 и/или 3,5-диметил-1H-пирозол-4-илом;

где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, циклогексилкарбамотиоил или циклогексилкарбамоил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_{1-6}$ -алкилом,  $C_{2-6}$ -алкенилом, циклопропил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ; и

где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-7}$ -циклоалкил, фенил, тиофен-3-ил, фенилметил или цикlopентилметил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F,  $C_{1-6}$ -алкилом,  $ONH_2$  и/или  $CF_3$ ; и

где m равно 1 или 2; и

где  $R^5$  представляет собой фенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, тиофен-3-ил, бензо[d]тиазол-4-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, фенилкарбонил, тиазол-2-ил, бензо[d]оксазол-2-ил или бензо[d]тиазол-2-ил, каждый из которых возможно замещен, в количестве от одного до максимального количества заместителей, одним или более чем одним F, Cl,  $C_{1-6}$ -алкилом,  $C_{1-6}$ -алкоксил,  $OCF_3$  и/или  $CF_3$ ,

при условии, что  $R^1$  не представляет собой бензил или 3-фенилпропил, в приготовлении лекарственного средства.

**25.** Применение по п. 24, где указанное лекарственное средство предназначено для ингибирования 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.