

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201891742 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2019.01.31

(22) Дата подачи заявки  
2017.02.01

(51) Int. Cl. C07D 211/36 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННОЕ ПИПЕРИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2016-019834

(32) 2016.02.04

(33) JP

(86) PCT/JP2017/003610

(87) WO 2017/135306 2017.08.10

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

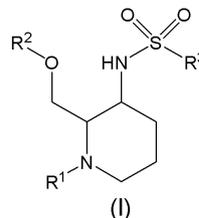
(72) Изобретатель:

Фудзимото Тацухико, Рикимару  
Кентаро, Фукуда Коитиро, Сугимото  
Хиромити, Мацумото Такахиро,  
Токунага Норихито, Хиродзане  
Марико (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлено замещенное пиперидиновое соединение, обладающее активностью агониста рецептора орексина 2 типа. Соединение, представленное формулой (I)



где каждый символ имеет значение, как определено в описании, или его соль обладает активностью агониста рецептора орексина 2 типа и является полезным в качестве профилактического или терапевтического средства при нарколепсии.

A1

201891742

201891742

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-550583EA/052

### ЗАМЕЩЕННОЕ ПИПЕРИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к замещенному пиперидиновому соединению, в частности, к замещенному пиперидиновому соединению, обладающему активностью агониста рецептора орексина типа 2.

[0002]

Уровень техники

Орексин представляет собой нейропептид, специфически продуцируемый, в частности, нейронами, расположенными частично в латеральном гипоталамусе и его прилегающей области, и состоит из двух подтипов, орексин А и орексин В. Оба орексин А и орексин В являются эндогенными лигандами орексиновых рецепторов, которые представляют собой рецепторы, связанные с G-белком, в основном присутствующие в головном мозге, и два типа подтипов известны для орексиновых рецепторов, тип 1 и тип 2 (непатентный документ 1).

[0003]

Поскольку орексин-продуцирующие нейроны (орексиновые нейроны) локализируются вблизи пищевого центра, и внутрижелудочковое введение орексинового пептида приводит к увеличению потребления пищи, орексин изначально привлекал внимание как нейропептид, обладающий регуляцией пищевого поведения. Впоследствии, однако, сообщалось, что причиной нарколепсии собак является генетическая вариация рецептора орексина 2 типа (непатентный документ 2), и также привлекает внимание роль орексина в контроле сна и бодрствования.

[0004]

Из исследований с использованием трансгенной мыши, имеющей денатурированные орексиновые нейроны, и двойной трансгенной мыши, полученной путем скрещивания этой мыши с орексин сверхэкспрессирующей трансгенной мышью, выяснилось, что подобные нарколепсии симптомы, возникающие при дегенерации орексиновых

нейронов, исчезают вследствие устойчивой экспрессии орексина. Аналогично, при внутрижелудочковом введении орексинового пептида трансгенной мыши с денатурированным орексиновым нейроном, также наблюдалось улучшение подобных нарколепсии симптомов (непатентный документ 3). Исследования мышей с нокаутом рецептора орексина 2 типа показали, что рецептор орексина 2 типа важен для поддержания активации (непатентный документ 4, непатентный документ 5). Такие данные предполагают, что агонисты рецептора орексина 2 типа являются терапевтическими лекарственными средствами при нарколепсии или терапевтическими лекарственными средствами при других расстройствах сна, характеризующихся повышенной сонливостью (непатентный документ 6).

[0005]

Кроме того, предполагается, что агонист пептида, который селективно воздействует на рецептор орексин 2 типа, улучшает ожирение вследствие нагрузки рационом с высоким содержанием жиров у мышей (непатентный документ 7).

Кроме того, предполагается, что внутрижелудочковое введение орексинового пептида сокращает время системной анестезии у крыс (непатентный документ 8).

Кроме того, предполагается, что пациенты с синдром апноэ во сне демонстрируют низкие уровни концентрации орексина А в плазме (непатентный документ 9).

Кроме того, предполагается, что внутрижелудочковое введение орексинового пептида улучшает сохранение памяти модели искусственно состаренной мыши (SAMP8) с когнитивной дисфункцией (непатентный документ 10).

Кроме того, предполагается, что агонист рецептора орексина типа 2 будет терапевтическим лекарственным средством при сердечной недостаточности (патентный документ 1, непатентный документ 11).

Кроме того, предполагается, что дневная сонливость пациентов с болезнью Паркинсона вызвана исчезновением орексиновых нейронов (непатентный документ 12).

Кроме того, предполагается, что орексин регулирует

костеобразование и потерю костной массы, и агонист рецептора орексина 2 типа будет терапевтическим лекарственным средством при заболеваниях, связанных с потерей костной массы, таких как остеопороз, ревматоидный артрит и тому подобное (патентный документ 2).

Кроме того, предполагается, что агонист рецептора орексина является полезным для профилактики или лечения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, поскольку смертность была значительно уменьшена путем простого непрерывного введения орексина из периферии в мышинной модели септического шока (патентный документ 3).

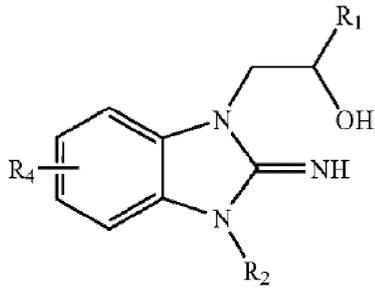
[0006]

Таким образом, ожидается, что соединение, обладающее активностью агониста рецептора орексина типа 2, будет полезным в качестве нового терапевтического лекарственного средства при нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдроме апноэ во сне, нарушении сознания, таком как кома и т.п., синдроме нарколепсии, сопровождающемся подобными нарколепсии симптомами, синдроме гиперсомнии, сопровождающимся дневной гиперсомнией (например, болезнь Паркинсона, синдром Гийена-Барре и синдром Клейне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирении, синдроме инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболевании, связанном с потерей костной массы, сепсисе и тому подобное, кроме того, антагониста анестетика, профилактического или терапевтического лекарственного средства при побочных эффектах и осложнениях вследствие анестезии.

[0007] Сообщалось о некоторых из таких соединений (патентный документ 4, патентный документ 5, патентный документ 6, непатентный документ 13).

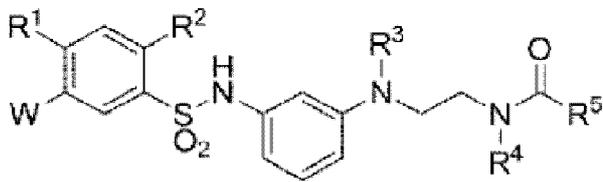
Например, такие соединения включают соединение, представленное формулой

[0008]



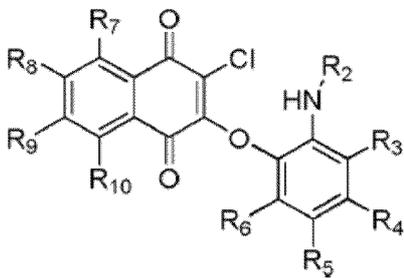
[0009] Кроме того, например, такие соединения включают соединение, представленное формулой

[0010]



[0011] Также, например, такие соединения включают соединение, представленное формулой

[0012]



(I)

[0013] Однако, считается, что эти соединения не являются удовлетворительными с точки зрения активности, фармакокинетики или безопасности, и разработка соединения, обладающего активностью агониста рецептора орексина 2 типа, по-прежнему является желательной.

Список цитирования

Патентная литература

[0014]

Патентная литература 1: WO 2015/073707 A1

Патентная литература 2: WO 2015/048091 A1

Патентная литература 3: WO 2015/147240 A1

Патентная литература 4: US 8258163 B2

Патентная литература 5: WO 2015/088000 A1

Патентная литература 6: WO 2014/198880 A1

[Непатентная литература]

[0015]

Непатентная литература 1: Cell, Vol.92, 573-585, 1998

Непатентная литература 2: Cell, Vol.98, 365-376, 1999

Непатентная литература 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004

Непатентная литература 4: Cell, Vol.98, 437-451, 1999

Непатентная литература 5: Neuron, Vol.38, 715-730, 2003

Непатентная литература 6: CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013

Непатентная литература 7: Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009

Непатентная литература 8: Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003

Непатентная литература 9: Respiration, Vol.71, 575-579, 2004

Непатентная литература 10: Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002

Непатентная литература 11: Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, pages 2522-2533

Непатентная литература 12: Brain, Vol. 130, 2007, pages 1586-1595

Непатентная литература 13: Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 58, pages 7931-7937

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0016]

Настоящее изобретение направлено на получение замещенного пиперидинового соединения, обладающего активностью агониста рецептора орексина типа 2.

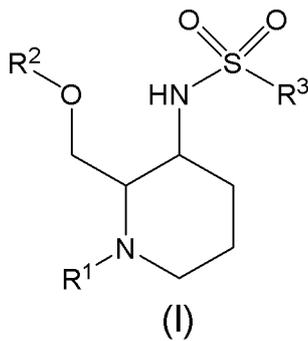
Решение задачи

[0017] Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой (I), или его соль (иногда упоминаемое как соединение (I) в настоящем описании),

обладает активностью агониста рецептора орексина типа 2. В результате дальнейших исследований они завершили настоящее изобретение.

[0018] Соответственно, настоящее изобретение относится к 1. соединению, представленному формулой:

[0019]



[0020]

где

R<sup>1</sup> представляет собой ацильную группу или атом водорода;

R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенную 3-6-членную насыщенную циклическую группу; и

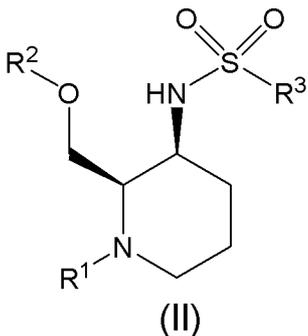
R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу, моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу или C<sub>3-6</sub> циклоалкильную группу,

или его соли;

2. соединению по п. 1, где R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алкильную группу или моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу, или его соли;

3. к соединению по п. 1 или 2, которое представлено формулой:

[0021]



[0022] где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения как определено в п.1, или его соли;

4. к соединению по п. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой ацильную группу, или его соли;

5. к соединению по п. 1, 2, 3 или 4, где  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, замещенную одной необязательно замещенной фенильной группой, или его соли;

6. к соединению по п. 1, 2, 3, 4 или 5, где  $R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу, или его соли;

7. к соединению по п. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,

(3) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу,

(4) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,

(5) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу,

(6) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу,

(7) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу,

(8) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклкарбонильную группу,

(9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклкарбонильную группу,

(10) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу,

(11) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу,

(12) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу,

(13) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,

(14) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу,

(15) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу,  
 (16) необязательно замещенную гетероциклизсульфонильную группу,

(17) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамонильную группу или

(18) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

- (1) дейтерия,
- (2) атома галогена,
- (3) гидроксигруппы,
- (4) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы,
- (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,
- (6) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,
- (7) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арильной группы,
- (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы,
- (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,
- (10) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и

(11) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы;  
 и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы, или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соли;

8. к соединению по п. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из
  - (i) атома галогена, (ii) цианогруппы, (iii) гидроксигруппы,
  - (iv)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, (vi)  $C_{6-14}$  арильной группы, (vii)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы, (viii) пиразолильной

группы, тиазолильной группы, пиримидинильной группы или пиридазинильной группы, каждая из которых необязательно замещена оксогруппой, (ix) пиразолилксигруппы, необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами, (x)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы, (xi)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, (xii)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы, (xiii)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы, (xiv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы, (xv)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы и (xvi) ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппы,

(3)  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(6)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(7)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу,

(8) фурилкарбонильную группу, тиенилкарбонильную группу, пиразолилкарбонильную группу, изоксазолилкарбонильную группу или пиридилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(9) азетидинилкарбонильную группу, оксетанилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, тетрагидрофуранилкарбонильную группу, тетрагидропиранилкарбонильную группу или морфолинилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,

(10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома

галогена, цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,

(11) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу,

(12) моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу,

(13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,

(14)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу,

(15)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена,

(16) тиенилсульфонильную группу, пиразолилсульфонильную группу, имидазолилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную группу или дигидрохроменилсульфонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(17) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамоильную группу или

(18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу или диоксанильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

(1) дейтерия,

(2) атома галогена,

(3) гидроксигруппы,

(4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,

(6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой,

(7)  $C_{6-14}$  арильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы,

(8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы,

(9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,

(10) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиридилльной группы, пиримидинильной группы, хиназолинильной группы,

бензотиазолильной группы или изохинолинильной группы, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, и

(11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соли;

9. к соединению по п. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой

(1) атом водорода,

(2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой,

(3) циклопропанкарбонильную группу,

(4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу или

(5) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу;

$R^2$  представляет собой

(А) циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(1)  $C_{1-6}$  алкильной группы и

(2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы или

(В) пиперидинильную группу, необязательно замещенную 1-3 пиримидинильными группами; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соли;

10. к соединению по п. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой

(1)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой,

(2)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу или

(3) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу;

$R^2$  представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

(1)  $C_{1-6}$  алкильной группы и

(2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу, или его соли;

11. метил- (2R, 3S) -3- ((метилсульфонил) амино) -2- (( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилату или его соли;

12. N- ((2R, 3S) -1-гликолоил-2- (( (цис-4- (2, 3, 6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамиду или его соли;

13. (2R, 3S) -N-этил-2- (( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамиду или его соли;

[14] лекарственному средству, содержащему соединение по п. 1-13 или его соль;

[15] лекарственному средству по п.14, которое представляет собой агонист рецептора орексина 2 типа;

[16] лекарственному средству по п.14, которое является профилактическим или терапевтическим средством для нарколепсии;

[17] соединению по п.1-13 или его соли для применения в профилактике или лечении нарколепсии;

[18] способу активации рецептора орексина 2 типа у млекопитающего, включающему введение эффективного количества соединения по п.1-13 или его соли млекопитающему;

[19] способу профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, включающему введение эффективного количества соединения по п.1-13 или его соли млекопитающему; и

[20] применению соединения по п.1-13 или его соли для получения профилактического или терапевтического средства для нарколепсии.

Полезные эффекты изобретения

[0023]

Соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина 2 типа и является полезным в качестве профилактического или терапевтического средства для нарколепсии.

Краткое описание чертежей

[0024]

Фиг.1 представляет собой диаграмму порошковой рентгеновской дифракции кристаллов, полученных в примере 5(2).

Описание вариантов осуществления

[0025]

(Подробное описание изобретения)

Определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании, подробно описано ниже. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В настоящем описании примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и йод.

В настоящем описании примеры " $C_{1-6}$  алкильной группы" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкильной группы" включают  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, триформетил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В настоящем описании примеры " $C_{2-6}$  алкенильной группы" включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В настоящем описании примеры " $C_{2-6}$  алкинильной группы" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В настоящем описании примеры " $C_{3-10}$  циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил,

бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы" включают  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В настоящем описании примеры " $C_{3-10}$  циклоалкенильной группы" включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В настоящем описании примеры " $C_{6-14}$  арильной группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В настоящем описании примеры " $C_{7-16}$  аралкильной группы" включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[0026]

В настоящем описании примеры " $C_{1-6}$  алкоксигруппы" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы" включают  $C_{1-6}$  алкоксигруппу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В настоящем описании примеры " $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппы" включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В настоящем описании примеры " $C_{1-6}$  алкилтиогруппы" включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкилтиогруппы" включают  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные

примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В настоящем описании примеры "C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы" включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильной группы" включают C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В настоящем описании примеры "C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильной группы" включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В настоящем описании примеры "C<sub>6-14</sub> арилкарбонильной группы" включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В настоящем описании примеры "C<sub>7-16</sub> аралкилкарбонильной группы" включают фенилацетил и фенилпропионил.

В настоящем описании примеры "5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы" включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

В настоящем описании примеры "3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы" включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0027]

В настоящем описании примеры "моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильной группы" включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В настоящем описании примеры "моно- или ди-C<sub>7-16</sub>

аралкилкарбамоильной группы включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В настоящем описании примеры "C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильной группы" включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В настоящем описании примеры "необязательно галогенированной C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильной группы" включают C<sub>1-6</sub> алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно 1-5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4, 4, 4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В настоящем описании примеры "C<sub>6-14</sub> арилсульфонильной группы" включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0028]

В настоящем описании примеры «заместителя» включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенный карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамойльную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В настоящем описании примеры «углеводородной группы» (включая «углеводородную группу» «необязательно замещенной углеводородной группы») включают C<sub>1-6</sub> алкильную группу, C<sub>2-6</sub> алкенильную группу, C<sub>2-6</sub> алкинильную группу, C<sub>3-10</sub> циклоалкильную группу, C<sub>3-10</sub> циклоалкенильную группу, C<sub>6-14</sub> арильную группу и C<sub>7-16</sub> аралкильную группу.

[0029]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной углеводородной группы" включают углеводородную группу,

необязательно имеющую заместитель (и), выбранный из следующей группы заместителей А.

[группа заместителей А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппы,
- (4) оксогруппы,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа,
- (7)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси, нафтокси),
- (8)  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппа (например, бензилокси),
- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12)  $C_{6-14}$  арилкарбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилксигруппа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),
- (14) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),
- (15)  $C_{6-14}$  арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),
- (16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, никотиноилокси),
- (17) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, морфолинилкарбонилокси, пиперидинилкарбонилокси),
- (18) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси),
- (19)  $C_{6-14}$  арилсульфонилксигруппа, необязательно замещенная

$C_{1-6}$  алкильной группой (например, фенилсульфонилокси, толуолсульфонилокси),

(20) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксильная группа,

(25) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилкарбонильная группа,

(26)  $C_{6-14}$  арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(29)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильная группа,

(30)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31)  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильная группа,

(35)  $C_{6-14}$  арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфонильная группа,

(39)  $C_{6-14}$  арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкилсульфинильная группа,

(42)  $C_{6-14}$  арилсульфинильная группа (например,

фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

(46) моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппа (например, фениламино),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),

(48)  $C_{7-16}$  аралкиламиногруппа (например, бензиламино),

(49) формиламиногруппа,

(50)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),

(51) ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),

(52)  $C_{6-14}$  арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53)  $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),

(54)  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55)  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56)  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная  $C_{1-6}$  алкильная группа,

(58)  $C_{2-6}$  алкенильная группа,

(59)  $C_{2-6}$  алкинильная группа,

(60)  $C_{3-10}$  циклоалкильная группа,

(61)  $C_{3-10}$  циклоалкенильная группа и

(62) C<sub>6-14</sub> арильная группа.

[0030]

Количество вышеупомянутых заместителей в «необязательно замещенной углеводородной группе» составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем описании примеры "гетероциклической группы" (включая «гетероциклическую группу» «необязательно замещенной гетероциклической группы») включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве составляющего кольцо атома, кроме атома углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0031]

В настоящем описании примеры "ароматической гетероциклической группы" (включая "5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу") включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве составляющего кольцо атома, кроме атома углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «ароматической гетероциклической группы» включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тому подобное; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил,

бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил,  
 тиенопиридинил, фуropиридинил, пирролопиридинил,  
 пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил,  
 имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил,  
 фуropиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил,  
 оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил,  
 нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-  
 индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил,  
 нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил,  
 b-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил,  
 феноксазинил и тому подобное.

[0032]

В настоящем описании примеры "неароматической гетероциклической группы" (включая «3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу») включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве составляющего кольцо атома, кроме атома углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры «неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизоксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и тому подобное; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил,

дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил,  
 дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто [2,3-  
 b] тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-  
 хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротieno [2,3-  
 c] пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил,  
 тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил,  
 гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил,  
 тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил,  
 тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-*b*-  
 карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил,  
 тетрагидротioxантенил, октагидроизохинолил и т.п.

[0033]

В настоящем описании предпочтительные примеры «7-10-членной мостиковой гетероциклической группы» включают хинуклидинил и 7-азабицикло [2.2.1] гептанил.

В настоящем описании примеры «азотсодержащей гетероциклической группы» включают «гетероциклическую группу», содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве составляющего кольцо атома.

В настоящем описании примеры «необязательно замещенной гетероциклической группы» включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель (и), выбранный из вышеупомянутой группы заместителей А.

Количество заместителей в «необязательно замещенной гетероциклической группе» составляет, например, 1-3. Когда число заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или различными.

[0034]

В настоящем описании примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфоновую группу, сульфогруппу, сульфоамонийную группу и фосфогруппу, каждая необязательно имеющая 1 или 2 заместителя, выбранные из C<sub>1-6</sub> алкильной группы, C<sub>2-6</sub> алкенильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкильной группы, C<sub>3-10</sub> циклоалкенильной группы, C<sub>6-14</sub> арильной группы, C<sub>7-16</sub> аралкильной

группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранные из атома галогена, необязательно галогенированной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппу и карбамоильной группы".

Примеры «ацильной группы» также включают углеводородсульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводородсульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

В настоящем описании углеводород-сульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводород-сульфинильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфинильную группу и гетероциклилсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сульфинильную группу.

Предпочтительные примеры «ацильной группы» включают формильную группу, карбоксильную группу,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,  $C_{2-6}$  алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил),  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил),  $C_{3-10}$  циклоалкенил-карбонильную группу (например, 2-циклогексанкарбонил),  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил),  $C_{7-16}$  аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильная группа, моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или

ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенил-тиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфоновую группу,  $C_{1-6}$  алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, фосфогруппу и моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилфосфогруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0035]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной аминогруппы" включают аминогруппу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильная группа, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди- (необязательно

галогенированную  $C_{1-6}$  алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- $C_{6-14}$  ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированную  $C_{1-6}$  алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- $C_{6-14}$  арил-карбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоил) аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоил) аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино),  $C_{1-6}$  алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),  $C_{6-14}$  арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{6-14}$  арил-карбонил) аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

[0036]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной карбамоильной группы" включают карбамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$

аралкилкарбонильная группа, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильная группа, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

[0037]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной тиокарбамоильной группы" включает тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенил-тиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[0038]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенная сульфамойльная группа" включает сульфамойльную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамойльной группы включают сульфамойльную группу, моно- или

ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамоильную группу (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил, диметилсульфамоил, диэтилсульфамоил, N-этил-N-метилсульфамоил), моно- или ди- $C_{2-6}$  алкенилсульфамоильную группу (например, диаллилсульфамоил), моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилсульфамоильную группу (например, циклопропилсульфамоил, циклогексилсульфамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арилсульфамоильную группу (например, фенилсульфамоил), моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилсульфамоильную группу (например, бензилсульфамоил, фенэтилсульфамоил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбонилсульфамоильную группу (например, ацетилсульфамоил, пропионилсульфамоил), моно- или ди- $C_{6-14}$  арил-карбонилсульфамоильную группу (например, бензоилсульфамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклсульфамоильную группу (например, пиридилсульфамоил).

[0039]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной гидроксигруппы" включают гидроксильную группу, необязательно имеющую "заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы,  $C_{7-16}$  аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- $C_{7-16}$  аралкилкарбамоильной группы,  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы и  $C_{6-14}$  арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу,  $C_{1-6}$  алкоксигруппу,  $C_{2-6}$  алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси),  $C_{3-10}$  циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси),  $C_{6-14}$  арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси),  $C_{7-16}$  аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенетилокси),  $C_{1-6}$  алкилкарбонилоксигруппу (например,

ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси),  $C_{6-14}$  арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу,  $C_{1-6}$  алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси),  $C_{7-16}$  аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси),  $C_{1-6}$  алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, метилсульфонилокси) и  $C_{6-14}$  арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилокси).

[0040] В настоящем описании примеры "необязательно замещенной сульфанильной" включают сульфанильную группу, необязательно имеющую "заместитель, выбранный из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы,  $C_{7-16}$  аралкильной группы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А" и галогенированной сульфанильной группы.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу,  $C_{1-6}$  алкилтиогруппу,  $C_{2-6}$  алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио),  $C_{3-10}$  циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио),  $C_{6-14}$  арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио),  $C_{7-16}$  аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенетилтио),  $C_{1-6}$  алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио),  $C_{6-14}$  арилкарбонилтиогруппа (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[0041]

В настоящем описании примеры "необязательно замещенной силильной группы" включают силильную группу, необязательно имеющую "1-3 заместителя, выбранных из  $C_{1-6}$  алкильной группы,  $C_{2-6}$  алкенильной группы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,  $C_{6-14}$  арильной группы и  $C_{7-16}$  аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три- $C_{1-6}$  алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил (диметил) силил).

[0042]

В настоящем описании примеры " $C_{3-6}$  циклоалкильной группы" включают вышеупомянутую " $C_{3-10}$  циклоалкильную группу", где число атомов углерода составляет 3-6.

[0043]

В настоящем описании примеры "3-6-членной насыщенной циклической группы" включают вышеупомянутую " $C_{3-10}$  циклоалкильную группу", где число атомов углерода составляет 3-6 ( $C_{3-6}$  циклоалкильную группу), вышеупомянутую "3-8-членную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу", которая является 3-6-членной и насыщенной (3-6-членная насыщенная моноциклическая неароматическая гетероциклическая группа).

[0044]

В настоящем описании примеры "моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы" включают аминогруппу, моно- или ди-замещенную вышеуказанной " $C_{1-6}$  алкильной группой". Когда это ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппа, две  $C_{1-6}$  алкильные группы могут быть одинаковыми или различными (например, N-этил-N-метиламино и т.п.).

[0045]

Определение каждого символа в формуле (I) подробно описано ниже.

$R^1$  представляет собой ацильную группу или атом водорода.

В качестве «ацильной группы» для  $R^1$  можно упомянуть

вышеупомянутую «ацильную группу».

[0046]

$R^1$  предпочтительно представляет собой (1) атом водорода, (2) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, неопентилкарбонил), (3) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  (предпочтительно,  $C_{3-6}$ ) циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопропанкарбонил, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил), (4) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), (5) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу (например, циклопропилоксикарбонил), (6) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу (например, фенилкарбонил), (7) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), (8) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, пиразолилкарбонил, изоксазолкарбонил, пиридилкарбонил), (9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, азетидинилкарбонил, оксетанилкарбонил, пирролидинилкарбонил, тетрагидрофуранилкарбонил, тетрагидропиранилкарбонил, морфолинилкарбонил), (10) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, диметилкарбамоил), (11) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), (12) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), (13) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил), (14) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу (например, циклопропилсульфонил), (15) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу (например, фенилсульфонил), (16) необязательно замещенную гетероциклическую сульфонильную группу

(например, тиенилсульфонил, пиразолилсульфонил, имидазолилсульфонил, пиридилсульфонил, дигидрохроменилсульфонил), (17) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамоильную группу (например, диметилсульфамоил) и (18) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу (например, метилкарбонилкарбонил).

[0047]

$R^1$  представляет собой более предпочтительно (1) атом водорода, (2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, неопентилкарбонил), необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора), цианогруппы, гидроксигруппы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропил),  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил),  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиримидинил, пиридазинил), необязательно замещенной оксогруппой, 5-14-членной ароматической гетероциклилоксигруппы (например, пиразолилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил),  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, метилкарбонил),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил),  $C_{1-6}$  алкилкарбониллоксигруппы (например, метилкарбониллокси),  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы (например, метилсульфонил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, диметиламино),  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, ацетиламино) и ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппы (например, N-ацетил-N-метиламино), (3)  $C_{3-10}$  (предпочтительно  $C_{3-6}$ ) циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопропанкарбонил, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора), цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил,

этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена (например, атома фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу (например, циклопропилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (6)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу (например, фенилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (7)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), (8) 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, пиразолилкарбонил, изоксазолилкарбонил, пиридилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (9) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, азетидинилкарбонил, оксетанилкарбонил, пирролидинилкарбонил, тетрагидрофуранилкарбонил, тетрагидропиранилкарбонил, морфолинилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, метилкарбонил),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, трет-бутоксикарбонил) и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы (например, метилсульфонил), (10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, диметилкарбамоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора), цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), (11) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), (12) моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), (13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил), (14)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу (например, циклопропилсульфонил), (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу (например, фенилсульфонил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атом

хлора), (16) гетероциклилсульфонильную группу (например, тиенилсульфонил, пиразолилсульфонил, имидазолилсульфонил, пиридилсульфонил, дигидрохроменилсульфонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (17) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфоильную группу (например, диметилсульфоил) или (18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу (например, метилкарбонилкарбонил).

[0048]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой предпочтительно ацильную группу.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную одной гидроксигруппой,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,  $C_{3-6}$  циклоалкилкарбонильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой (1) атом водорода, (2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой, (3) циклопропанкарбонильную группу, (4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу или (5) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой (1)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой, (2)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу или (3) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (предпочтительно, метоксикарбонил).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$

предпочтительно представляет собой моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу.

[0049]

$R^2$  представляет собой необязательно замещенную 3-6-членную насыщенную циклическую группу.

В качестве «3-6-членной насыщенной циклической группы» «необязательно замещенной 3-6-членной насыщенной циклической группы» для  $R^2$  можно указать  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил, циклогексил) или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил).

В качестве заместителя «необязательно замещенной 3-6-членной насыщенной циклической группы» для  $R^2$  можно указать вышеупомянутый «заместитель», и (1) дейтерий, (2) атом галогена (например, атом фтора), (3) гидроксигруппа, (4) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкильная группа (например, метил, изопропил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильная группа (например, циклогексил), (6) необязательно замещенная  $C_{1-6}$  алкоксигруппа (например, метокси), (7) необязательно замещенная  $C_{6-14}$  арильная группа (например, фенил), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппа (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппа (например, трет-бутил (диметил) силилокси), (10) необязательно замещенная 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил) или (11) необязательно замещенная  $C_{6-14}$  арилкарбонильная группа (например, бензоил) является предпочтительной, (1) дейтерий, (2) атом галогена (например, атом фтора), (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильная группа (например, метил, изопропил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильная группа (например, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппа (например, метокси), необязательно замещенная  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой (например, циклопропил), (7)  $C_{6-14}$  арильная группа (например, фенил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора), цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы (например,

метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора),  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), и гидроксигруппы, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппа (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппа (например, трет-бутил (диметил) силилокси), (10) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил), необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил) и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси) или (11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильная группа (например, бензоил) является более предпочтительной.

[0050]

В настоящем описании, когда «необязательно замещенная 3-6-членная насыщенная циклическая группа» для  $R^2$  имеет два заместителя на одном углероде, составляющем «3-6-членную насыщенную циклическую группу», он включает в себя вариант, в котором указанные два заместителя соединены друг с другом с образованием спироциклической системы (например, 3H-спиро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-ил, 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил) вместе с «3-6-членной насыщенной циклической группой».

[0051]

$R^2$  предпочтительно представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил, циклогексил) или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил), каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена (например, атом фтора), (3) гидроксигруппы, (4) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, изопропил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклогексил), (6) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), (7) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$

алкилсилилоксигруппы (например, трет-бутил (диметил) силилокси), (10) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил) и (11) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы (например, бензоил), более предпочтительно  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил, циклогексил) или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил), каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена (например, атом фтора), (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, изопропил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой (например, циклопропил), (7)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора), цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора),  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), и гидроксигруппы, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы (например, трет-бутил (диметил) силилокси), (10) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил) и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси) и (11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы (например, бензоил).

[0052]

$R^2$  еще более предпочтительно представляет собой (A)  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил,

циклогексил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена (например, атом фтора), (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, изопропил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой (например, циклопропил), (7)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора), цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора),  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора) и гидроксигруппы, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы (например, трет-бутил (диметил) силилокси), (10) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил) и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси) и (11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы (например, бензоил) или (B) 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (1) атома галогена (например, атом фтора), (2)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (3)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси) и (4) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил), необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил) и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси).

[0053]

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, замещенную одной необязательно замещенной фенильной группой.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, замещенную одной фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой пиперидинильную группу, замещенную одной пиримидинильной группой.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу или диоксанильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена, (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы, (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой, (7)  $C_{6-14}$  арильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы, (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы, (10) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиридилльной группы, пиримидинильной группы, хиназолинильной группы, бензотиазолильной группы или изохинолинильной группы, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, и (11)  $C_{6-14}$

арилкарбонильной группы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу или диоксанильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена, (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и фенильной группы, (5) циклогексильной группы, (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной циклопропильной группой, (7) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы, (8) феноксигруппы, (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы, (10) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиридилльной группы, пиримидинильной группы, хиназолинильной группы, бензотиазолильной группы или изохинолинильной группы, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, и (11) бензоильной группы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой (А) циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (1)  $C_{1-6}$  алкильной группы и (2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы или (В) пиперидинильную группу, необязательно замещенную 1-3 пиримидинильными группами.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (1)  $C_{1-6}$  алкильной группы и (2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$

предпочтительно представляет собой циклогексильную группу необязательно замещенную фенильной группой.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  предпочтительно представляет собой циклогексильную группу необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой.

[0054]

$R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу или  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу; предпочтительно необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу.

В качестве заместителя "необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы" для  $R^3$ , можно указать вышеупомянутый «заместитель», и атом галогена (например, атом фтора) или  $C_{6-14}$  арильная группа (например, фенил) является предпочтительным.

$R^3$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, этиламино, диметиламино), более предпочтительно,  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил) или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0055]

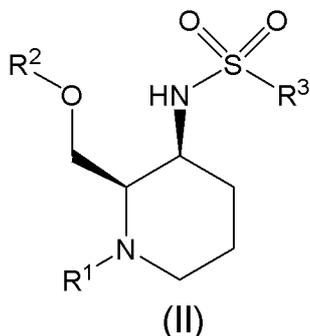
В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  предпочтительно представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^3$  предпочтительно представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, более предпочтительно  $C_{1-6}$  алкильную группу (предпочтительно метил).

[0056]

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение (I) представлено формулой:

[0057]



[0058]

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения, как определено выше.

[0059]

В качестве предпочтительного варианта осуществления соединения (I) можно указать следующие соединения.

(Соединение I-1)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой (1) атом водорода, (2) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, неопентилкарбонил), (3) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  (предпочтительно  $C_{3-6}$ ) циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопропанкарбонил, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил), (4) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), (5) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу (например, циклопропилоксикарбонил), (6) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу (например, фенилкарбонил), (7) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), (8) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, пиразолилкарбонил, изоксазолилкарбонил, пиридилкарбонил), (9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу (например,

азетидинилкарбонил, оксетанилкарбонил, пирролидинилкарбонил, тетрагидрофуранилкарбонил, тетрагидропиранилкарбонил, морфолинилкарбонил), (10) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, диметилкарбамоил), (11) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), (12) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), (13) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил), (14) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу (например, циклопропилсульфонил), (15) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу (например, фенилсульфонил), (16) необязательно замещенную гетероциклизсульфонильную группу (например, тиенилсульфонил, пирозолилсульфонил, имидазолилсульфонил, пиридилсульфонил, дигидрохроменилсульфонил), (17) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамоильную группу (например, диметилсульфамоил) или (18) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу (например, метилкарбонилкарбонил);

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил, циклогексил) или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил), каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена (например, атома фтора), (3) гидроксигруппы, (4) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, изопропил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклогексил), (6) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), (7) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилильной группы (например, трет-бутил (диметил) силил) и (10) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пирозолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил,

хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил); и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, этиламино, диметиламино).

[0060]

(Соединение I-2)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой (1) атом водорода, (2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, изопропилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, неопентилкарбонил), необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора), цианогруппы, гидроксигруппы,  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклопропил),  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси),  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил),  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиримидинил, пиридазинил), необязательно замещенной оксогруппой, 5-14-членной ароматической гетероциклилоксигруппы (например, пиразолилокси), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил),  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, метилкарбонил),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, метоксикарбонил),  $C_{1-6}$  алкилкарбониллоксигруппы (например, метилкарбониллокси),  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы (например, метилсульфонил), моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы (например, диметиламино),  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы (например, ацетиламино) и ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкил-карбонил) аминогруппы (например, N-ацетил-N-метиламино), (3)  $C_{3-10}$  (предпочтительно  $C_{3-6}$ ) циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопропанкарбонил, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора), цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил,

этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена (например, атома фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу (например, циклопропилоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (6)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу (например, фенилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (7)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), (8) 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, фурилкарбонил, тиенилкарбонил, пиразолилкарбонил, изоксазолилкарбонил, пиридилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (9) 3-14-членную неароматическую гетероциклическую карбонильную группу (например, азетидинилкарбонил, оксетанилкарбонил, пирролидинилкарбонил, тетрагидрофуранилкарбонил, тетрагидропиранилкарбонил, морфолинилкарбонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы (например, метилкарбонил),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы (например, трет-бутоксикарбонил) и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы (например, метилсульфонил), (10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, изопропилкарбамоил, диметилкарбамоил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора), цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), (11) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), (12) моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), (13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу (например, метилсульфонил), (14)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу (например, циклопропилсульфонил), (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу (например, фенилсульфонил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атом

хлора), (16) гетероциклизсульфонильную группу (например, тиенилсульфонил, пиразолилсульфонил, имидазолилсульфонил, пиридилсульфонил, дигидрохроменилсульфонил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), (17) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфоильную группу (например, диметилсульфоил) или (18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу (например, метилкарбонилкарбонил);

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклобутил, циклопентил, циклогексил) или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пирролидинил, пиперидинил, диоксанил), каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из (1) дейтерия, (2) атома галогена (например, атома фтора), (3) гидроксигруппы, (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, изопропил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора) и  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы (например, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой (например, циклопропил), (7)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора), цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил, этил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы (например, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилильной группы (например, трет-бутил(диметил)силл) и (10) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиразолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, изохинолинил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора, атом хлора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил) и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси); и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу (например,

метил), или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0061]

(Соединение I-3)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой (1)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу (например, метилкарбонил), необязательно замещенную гидроксигруппой, (2)  $C_{3-6}$  циклоалкилкарбонильную группу (например, циклопропанкарбонил), (3)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, изопропоксикарбонил) или (4) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу (например, этилкарбамоил);

$R^2$  представляет собой (A)  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (например, циклогексил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (1)  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, изопропил) и (2)  $C_{6-14}$  арильной группы (например, фенил), необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атом фтора),  $C_{1-6}$  алкильной группы (например, метил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атом фтора), и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы (например, метокси) или (B) 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу (например, пиперидинил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из 5-14-членной ароматической гетероциклической группы (например, пиримидинил);  
и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу (например, метил) или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу (например, диметиламино).

[0062]

(Соединение I-4)

Соединение (I), которое представляет собой соединение по п. 7, указанное выше.

[0063]

(Соединение I-5)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой

(1) атом водорода,

(2)  $C_{1-6}$  алкил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из (i) атома галогена, (ii)

цианогруппы, (iii) гидроксигруппы, (iv)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, (vi)  $C_{6-14}$  арильной группы, (vii)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы, (viii) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной оксогруппой, (ix) 5-14-членной ароматической гетероциклилоксигруппы, необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами, (x)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы, (xi)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, (xii)  $C_{1-6}$  алкилкарбониллоксигруппы, (xiii)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы, (xiv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы, (xv)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы и (xvi) ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппы,

(3)  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(6)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(7)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу,

(8) 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(9) 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,

(10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,

(11) амоно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу,

(12) амоно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу,

- (13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,  
 (14)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу,  
 (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена,  
 (16) гетероциклилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(17) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамонильную группу или

(18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или 3-6-членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

- (1) дейтерия,  
 (2) атома галогена,  
 (3) гидроксигруппы,  
 (4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,

(6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой,

(7)  $C_{6-14}$  арильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы,

(8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы,

(9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,

(10) 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы и

(11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу.

[0064]

(Соединение I-6)

Соединение (I), которое представляет собой соединение по п. 8, указанное выше.

[0065]

(Соединение I-7)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из (i) атома галогена, (ii) цианогруппы, (iii) гидроксигруппы, (iv) циклопропильной группы, (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, (vi) фенильной группы, (vii) феноксигруппы, (viii) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиримидинильной группы или пиридазинильной группы, каждая из которых необязательно замещена оксогруппой, (ix) пиразолилоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы, (x)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы, (xi)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, (xii)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилксигруппы, (xiii)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы, (xiv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы, (xv)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы и (xvi) ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкилкарбонил) аминогруппы,
- (3) циклопропанкарбонильную группу, циклобутанкарбонильную группу, циклопентанкарбонильную группу или циклогексанкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы,
- (4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена и фенильной группы,
- (5) циклопропилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,
- (6) фенилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и фенильной группы,
- (7) фенилоксикарбонильную группу,
- (8) фурилкарбонильную группу, тиенилкарбонильную группу,

пиразолилкарбонильную группу, изоксазолилкарбонильную группу или пиридилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами,

(9) азетидинилкарбонильную группу, оксетанилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, тетрагидрофуранилкарбонильную группу, тетрагидропиранилкарбонильную группу или морфолинилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,

(10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,

(11) циклопропилкарбамоильную группу,

(12) фенилкарбамоильную группу,

(13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,

(14) циклопропилсульфонильную группу,

(15) фенилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена,

(16) тиенилсульфонильную группу, пиразолилсульфонильную группу, имидазолилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную группу или дигидрохроменилсульфонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами,

(17) диметилсульфамоильную группу или

(18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу или диоксанильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

(1) дейтерия,

(2) атома галогена,

(3) гидроксигруппы,

(4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и фенильной группы,

(5) циклогексильной группы,

(6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной циклопропильной группой,

(7) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы,

(8) феноксигруппы,

(9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,

(10) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиридилльной группы, пиримидинильной группы, хиназолинильной группы, бензотиазолильной группы или изохинолинильной группы, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, и

(11) бензоильной группы; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу.

[0066]

(Соединение I-8)

Соединение (I), которое представляет собой соединение по п. 9, указанное выше.

[0067]

(Соединение I-9)

Соединение (I), которое представляет собой соединение по п. 10, указанное выше.

[0068]

(Соединение I-10)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную фенильной группой; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу.

[0069]

(Соединение I-11)

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную

гидроксигруппой;

$R^2$  представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную фенильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу.

[0070]

(Соединение I-12]

Соединение (I), где  $R^1$  представляет собой моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу;

$R^2$  представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильной группой; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу.

[0071]

Конкретные примеры соединения (I) включают соединения нижеприведенных примеров 1-372, из которых

(2R, 3S)-N-этил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид (Пример 2),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид (Пример 4),

метил-(2R, 3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (Пример 5),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид (Пример 8),

метил-(2R, 3S)-2-((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (Пример 11),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид (Пример 14),

N-((2R, 3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид (Пример 16),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-

ил) метансульфонамид (Пример 19),

метил-(2R, 3S)-2-((цис-4-(2, 3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил)-3-

((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат (Пример 20),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2, 3, 6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-

ил) метансульфонамид (Пример 22),

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2-(трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-

ил) метансульфонамид (Пример 24),

N-((2R, 3S)-2-((цис-4-(2, 3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил)-1-гликолоилпиперидин-3-

ил) метансульфонамид (Пример 25),

N-((2R, 3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-((цис-4-(2-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-

ил) метансульфонамид (Пример 28),

изопропил-(2R, 3S)-3-((диметилсульфамоил) амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат (Пример 29),

(2R, 3S)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино)-2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид (Пример 30),

N-((2R, 3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид (Пример 31),

метил-(2R, 3S)-3-((метилсульфонил) амино)-2-((цис-4-(2-(трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат (Пример 32),

N-((2R, 3S)-2-((цис-4-(3, 5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид (Пример 7),

N-((2R, 3S)-2-((цис-4-(2, 6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид (Пример 13),

N-(2-((цис-4-(3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамид (Пример 15), и

N-((2R, 3S)-1-гликолоил-2-((цис-4-(2, 3, 6-

трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид (Пример 340)

являются предпочтительными.

[0072]

В качестве соли соединения, представленного формулой (I), предпочтительной является фармакологически приемлемая соль, и примеры такой соли включают соль с неорганическим основанием, соль с органическим основанием, соль с неорганической кислотой, соль с органической кислотой, соль с основной или кислотной аминокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают соли щелочных металлов, такие как натриевая соль, соль калия и тому подобное, соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное, соль алюминия, соль аммония и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, трометамин [трис (гидроксиметил) метиламин], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, fumarовой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфокислотой и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином, орнитином и тому подобное.

Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и

тому подобное.

[0073]

Соединение (I) можно применять в виде пролекарства. Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению вследствие реакции с ферментом, желудочной кислотой и тому подобное при физиологических условиях в организме, то есть, соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза и тому подобного; соединение, которое превращается в соединение (I) по настоящему изобретению путем гидролиза и тому подобного желудочной кислотой и тому подобного.

Пролекарством соединения (I) может быть соединение, полученное в результате ацилирования, алкилирования или фосфорилирования аминогруппы в соединении (I) (например, соединение, полученное в результате эйкозаноилирования, аланилирования, пентиламинокарбонилирования, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил) метоксикарбонилирования, тетрагидрофуранилирования, пирролидилметилирования, пивалоилоксиметилирования и трет-бутилирования и т.п. аминогруппы в соединении (I)); соединение, полученное в результате ацилирования, алкилирования, фосфорилирования или борирования гидроксигруппы в соединении (I) (например, соединение, полученное в результате ацетилирования, пальмитоилирования, пропаноилирования, пивалоилирования, сукцинилирования, фумарилирования, аланилирования, диметиламинометилкарбонилирования и т.п. гидроксигруппы в соединении (I)); соединение, полученное в результате этерификации или амидирования карбоксильной группы в соединении (I) (например, соединение, полученное этилэтерификацией, фенилэтерификацией, карбоксиметилэтерификацией, диметиламинометилэтерификацией, пивалоилоксиметилэтерификацией, этоксикарбонилэтилэтерификацией, фталидилэтерификацией, этерификацией (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил) метилом, этерификацией циклогексилоксикарбонилэтилом, и метиламидированием и т.п. карбоксильной группы в соединении (I))

и тому подобное. Любое из этих соединений можно получить из соединения (I) хорошо известным способом.

[0074]

Пролекарством соединения (I) может быть также пролекарство соединения (I), которое превращается в соединение (I) при физиологическом условии, таком как описано в *IYAKUHIN no KAIHATSU* (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p,163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

В настоящем описании пролекарство может образовывать соль и в качестве такой соли можно упомянуть те, которые приведены в качестве соли соединения, представленного вышеуказанной формулой (I).

Соединение (I) может быть помечено изотопом (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) и тому подобное.

Соединение (I), меченное или замещенное изотопом, может быть использовано, например, в качестве индикатора, используемого для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (ПЭТ-индикатор), и является полезным в области медицинской диагностики и тому подобного.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой гидрат или негидрат, или несольват (например, ангидрид) или сольват (например, гидрат).

Соединение (I) также охватывает форму дейтериевого превращения, в которой  $^1\text{H}$  превращен в  $^2\text{H}(\text{D})$ .

Кроме того, соединение (I) может быть фармацевтически приемлемым сокристаллом или солью сокристалла. Сокристалл или сокристаллическая соль означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или более специальных твердых веществ, при комнатной температуре, каждое из которых имеет разные физические свойства (например, структура, температура плавления, теплота плавления, гигроскопичность, растворимость и стабильность). Сокристалл или сокристаллическую соль можно получить известным методом сокристаллизации.

[0075]

Соединение (I) или его пролекарство (далее в настоящем документе иногда просто сокращенное как соединение по настоящему

изобретению) имеет низкую токсичность и может быть использовано как есть или в форме фармацевтической композиции (также называемой лекарственным средством) путем смешивания с фармакологически приемлемым носителем и т.п. для млекопитающих (например, человека, мыши, крысы, кролика, собаки, кошки, быка, лошади, свиней, обезьян) в качестве средства для профилактики или лечения различных заболеваний, упомянутых ниже.

В качестве фармакологически приемлемых носителей можно использовать различные органические или неорганические вещества-носители, обычно используемые в качестве материалов для получения. Носители вводят в качестве эксципиента, лубриканта, связующего вещества и разрыхлителя для твердых препаратов; или растворителя, солюбилизующего средства, суспендирующего средства, изотонического средства, буфера и смягчающего средства для жидких препаратов; и тому подобное; и при необходимости могут быть добавлены добавки для получения, такие как консервант, антиоксидант, краситель, подсластитель и тому подобное.

[0076]

Предпочтительные примеры эксципиента включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, желатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гуммиарабик, пуллулан, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический алюмосиликат и алюмометасиликат магния.

Предпочтительные примеры лубриканта включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

Предпочтительные примеры связующего вещества включают желатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры разрыхлителя включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия,

карбоксиметилкрахмал натрия, легкую безводную кремниевую кислоту и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

Предпочтительные примеры растворителя включают воду для инъекций, физиологический раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и хлопковое масло.

Предпочтительные примеры солюбилизующего средства включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, тризаминметан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспендирующего средства включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, глицеринмоностеарат и тому подобное; гидрофильные полимеры, такие как поли(виниловый спирт), поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное, полисорбаты; и полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры изотонического средства включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

Предпочтительные примеры буфера включают буферный раствор фосфата, ацетата, карбоната, цитрата и т.п.

Предпочтительные примеры смягчающего средства включают бензиловый спирт.

Предпочтительные примеры консерванта включают сложные эфиры п-оксибензоата, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

Предпочтительные примеры антиоксиданта включают сульфитные соли и соли аскорбата.

Предпочтительные примеры красителя включают водорастворимые пищевые красители на основе каменноугольной смолы (например, пищевые красители, такие как пищевой краситель красный No 2 и 3, пищевой краситель желтый No 4 и 5, пищевой краситель синий No 1 и 2 и подобные пищевые цвета), водонерастворимые лакообразующие

красители (например, алюминиевые соли вышеупомянутых водорастворимых пищевых красителей на основе каменноугольной смолы), природные красители (например,  $\beta$ -каротин, хлорофилл, красный оксид железа) и тому подобное.

Предпочтительные примеры подсластителя включают сахарин натрия, дикалий глицирризинат, аспартам и стевию.

[0077]

Примеры лекарственной формы вышеуказанной фармацевтической композиции включают пероральные препараты, такие как таблетка (включая таблетку, покрытую сахарной оболочкой, таблетку, покрытую пленочной оболочкой, сублингвальную таблетку, таблетку, растворяющуюся во рту), капсула (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), гранула, порошок, пастилка, сироп, эмульсия, суспензия, пленки (например, перорально дезинтегрируемые пленки) и тому подобное; и парентеральные средства, такие как инъекция (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрибрюшинная инъекция, капельная инфузия), препарат для местного применения (например, дермальный препарат, мазь), суппозиторий (например, ректальный суппозиторий, вагинальный суппозиторий), пеллеты, назальный препарат, препараты для ингаляций (ингалянт), глазные капли и т.п., которые можно безопасно вводить перорально или парентерально (например, местное, ректальное, внутривенное введение).

Эти препараты могут представлять собой препарат с контролируемым высвобождением (например, микрокапсула с замедленным высвобождением), такой как препарат с немедленным высвобождением, препарат с замедленным высвобождением и тому подобное.

[0078]

Фармацевтическая композиция может быть получена в соответствии со способом, обычно используемым в области фармацевтического производства, например, способом, описанным в Японской фармакопее, и тому подобными.

Хотя содержание соединения по настоящему изобретению в

фармацевтической композиции по настоящему изобретению варьируется в зависимости от лекарственной формы, доза соединения по настоящему изобретению и тому подобного, составляет, например, приблизительно 0,1 до 100% масс.

При получении перорального препарата может применяться покрытие, когда это необходимо, для целей достижения маскировки вкуса, растворимости в кишечнике или устойчивости.

[0079]

Примеры покрывающей основы, используемой для покрытия, включают основу для сахарного покрытия, водорастворимую пленкообразующую основу, энтеросолюбильную пленкообразующую основу и пленкообразующую основу с замедленным высвобождением.

В качестве основы для сахарного покрытия используют сахарозу, и один или несколько видов, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана, карнаубского воска и тому подобное могут быть дополнительно использованы в комбинации.

Примеры водорастворимой пленкообразующей основы включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и тому подобное; синтетические полимеры, такие как поливинилацеталь диэтиламиноацетат, аминоалкилметакрилатный сополимер E [Eudragit E (торговое название)], поливинилпирролидон и тому подобное; и полисахариды, такие как пуллулан и тому подобное.

Примеры энтеросолюбильной пленкообразующей основы включают полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат, карбоксиметилэтилцеллюлоза, целлюлозы ацетат фталат и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L [Eudragit L (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты LD [Eudragit L-30D-55 (торговое название)], сополимер метакриловой кислоты S [Eudragit S (торговое название)] и тому подобное; и вещества, встречающиеся в природе, такие как шеллак и тому подобное.

Примеры пленкообразующего основания с замедленным

высвобождением включают полимеры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза и тому подобное; и полимеры акриловой кислоты, такие как аминоалкилметакрилатный сополимер RS [Eudragit RS (торговое название)], суспензия сополимера на основе этилакрилата и метилметакрилата [Eudragit NE (торговое название)] и тому подобное.

Два или несколько видов вышеупомянутых покрывающих основ могут использоваться в смеси при соответствующем соотношении. Кроме того, в процессе покрытия также могут использоваться светозащитные средства, такие как оксид титана, красный оксид железа и тому подобное.

[0080]

Поскольку соединение по настоящему изобретению демонстрирует низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность) и меньшими побочными эффектами, его можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства или диагностического средства для различных заболеваний у млекопитающих (например, человек, бык, лошадь, собака, кошка, обезьяна, мышь, крыса).

[0081]

Считается, что рецепторы орексина типа 2 участвуют в широком спектре биологических функций. Это говорит о том, что этот рецептор играет роль в различных болезненных процессах у людей или других видов. Соединение по настоящему изобретению являются полезными для лечения, профилактики или уменьшения риска одного или нескольких из следующих симптомов или заболеваний различных неврологических и психиатрических заболеваний, связанных с одним или несколькими рецепторами орексина 2 типа. Это, нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, гиперсомния, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, сопровождающийся подобными нарколепсии симптомами, синдром гиперсомнии, сопровождающийся дневной гиперсомнией (например, синдром Клейне-Левина, большая депрессия с гиперсомнией, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, прогрессирующий

супрануклеарный паралич, синдром Прадера-Вилли, синдром Мебиуса, синдром гиповентиляции, болезнь Ниманна-Пика тип С, ушиб головного мозга, церебральный инфаркт, опухоль головного мозга, мышечная дистрофия, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, энцефалит Расмуссена, энцефалит Вернике, лимбический энцефалит, энцефалопатия (Хашимото), кома, потеря сознания, ожирение (например, злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гипоплазматическое ожирение, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, инфантильное ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадальное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение, центральное ожирение), синдром инсулинорезистентности, болезнь Альцгеймера, нарушение сознания, такое как кома и т.п., побочные эффекты и осложнения вследствие анестезии, нарушение сна, проблема со сном, инсомния, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание сна в фазе REM, джетлаг, синдром смены часового пояса, нарушение сна посменного рабочего, нарушение сна, ночной кошмар, депрессия, большая депрессия, сомнамбулическое расстройство, энурез, расстройство сна, болезнь Альцгеймера в сумерках, болезни, связанные с циркадным ритмом, фибромиалгия, состояние, связанное с ухудшением качества сна, переедание, обсессивно-компульсивное расстройство пищевого поведения, заболевание, связанное с ожирением, гипертензия, диабет, повышенная концентрация инсулина в плазме и резистентность к инсулину, гиперлипидемия, гиперлипемия, рак эндометрия, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, холелитиаз, камни в желчном пузыре, болезнь сердца, аномальное сердцебиение, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, коронарное заболевание сердца, сердечно-сосудистые расстройства, внезапная смерть, поликистозная болезнь яичников, краниофарингиома, синдром Прадера-Вилли, синдром Фрелиха, дефицит гормона роста, мутант

небольшого роста с пропорциональным телосложением, синдром Тернера, дети, страдающие острым лимфобластным лейкозом, синдром Х, нарушение репродуктивного гормона, снижение детородной функции, бесплодие, снижение гонадной функции у мужчин, сексуальная и репродуктивная дисфункция, такая как женский мужской гирсутизм, дефекты плода, связанные с ожирением беременных женщин, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдром гиповентиляции вследствие ожирения (синдром Пиквика), респираторные заболевания, такие как одышка, воспаление, такое как системное воспаление сосудистой системы, артериосклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боль в пояснице, заболевание желчного пузыря, подагра, рак почки, риск вторичных исходов ожирения, таких как снижение риска гипертрофии левого желудочка, мигреновая боль, цефалгия, невропатическая боль, болезнь Паркинсона, психоз, шизофрения, приливы жара к лицу, ночные приливы, заболевания половой/мочевыделительной системы, заболевания, связанные с сексуальной функцией или фертильностью, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, острое стрессовое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, паническая атака, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социофобия, тревожное расстройство, острые неврологические и психические расстройства, такие как сердечное шунтирование и посттрансплантационный церебральный дефицит, инсульт, ишемический инсульт, ишемия головного мозга, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, повреждение нерва при гипогликемии, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, повреждение глаза, ретинопатия, когнитивное нарушение, мышечный спазм, тремор, эпилепсия, нарушения, связанные с мышечной спастичностью, делирий, амнестическое расстройство, возрастное снижение когнитивных функций, шизоаффективное расстройство,

бредовое расстройство, лекарственное привыкание, дискинезия, синдром хронической усталости, патологическая усталость, лекарственно-индуцированный синдром Паркинсонизма, синдром Жилия де ла Туретта, хорей, миоклонус, тик, синдром усталых ног, дистония, дискинезия, синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), расстройство поведения, недержание мочи при напряжении, абстинентный синдром, тригеминальная невралгия, тугоухость, шум в ушах, повреждение нерва, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, срыгивание, отек головного мозга, боль, боль в костях, артралгия, одонталгия, катаплексия, и травматическое повреждение головного мозга (TBI).

[0082]

В частности, соединение по настоящему изобретению является полезным в качестве терапевтического или профилактического средства при нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, синдрома нарколепсии, сопровождающегося подобными нарколепсии симптомами, синдрома гиперсомнии, сопровождающегося дневной гиперсомнией (например, болезнь Паркинсона, синдром Гийена-Барре и синдром Клейне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирения, синдрома инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболевания, связанного с потерей костной массы, сепсиса, нарушения сознания, такого как кома и т.п., побочных эффектов и осложнений вследствие анестезии, и тому подобное, или антагониста анестетика.

[0083]

Хотя доза соединения по настоящему изобретению варьируется в зависимости от субъекта введения, способа введения, целевого заболевания, симптома и тому подобного, например, когда соединение по настоящему изобретению вводят перорально или парентерально взрослым пациентам, его доза составляет, например, примерно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела на дозу, предпочтительно 0,1-50 мг/кг массы тела на дозу и более предпочтительно 0,5-20 мг/кг массы тела на дозу. Это количество желательно вводить одной-тремя частями в день.

[0084]

Соединение по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами (далее сокращенно как сопутствующее лекарственное средство).

Посредством объединения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть получено превосходное воздействие, например,

(1) может быть уменьшена доза по сравнению с отдельным введением соединения по настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства,

(2) лекарственное средство для комбинирования с соединением по настоящему изобретению может быть выбрано в соответствии с состоянием пациентов (легкий случай, тяжелый случай и тому подобное),

(3) период лечения может быть сделан более продолжительным посредством выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего различное действие и механизм по сравнению с соединением по настоящему изобретению,

(4) продолжительный эффект лечения может быть разработан посредством выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего различное действие и механизм по сравнению с соединением по настоящему изобретению,

(5) синергическое действие может быть получено посредством совместного применения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства и тому подобного.

[0085]

В настоящем описании соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемое в комбинации, упоминаются как «комбинированное средство по настоящему изобретению».

При применении комбинированного средства по настоящему изобретению время введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция или сопутствующее лекарственное средство или его фармацевтическая композиция могут вводиться субъекту введения одновременно или могут быть введены в разное время. Доза

сопутствующего лекарственного средства может быть определена в соответствии с дозой, применяемой в клинической практике, и может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от субъекта введения, пути введения, заболевания, комбинации и тому подобного.

Режим введения комбинированного средства по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не является конкретно ограниченным, и соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство должны объединяться только при введении. Примеры такого режима введения включают следующее:

(1) введение отдельного препарата, полученного путем одновременной обработки соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые получают по отдельности, с помощью одного и того же способа введения, (3) введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые получают по отдельности, с помощью одного и того же способа введения, чередующимся образом, (4) одновременное введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые получают по отдельности, с помощью различных способов введения, (5) введение двух видов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые получают по отдельности, с помощью различных способов введения, чередующимся образом (например, введение в следующем порядке, соединение по настоящему изобретению, затем сопутствующее лекарственное средство, или в обратном порядке) и тому подобное.

Дозу сопутствующего лекарственного средства можно соответствующим образом определить на основе дозы, используемой в клинических ситуациях. Соотношение смешивания соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может быть соответствующим образом определено в зависимости от субъекта введения, пути введения, целевого заболевания, симптома, комбинации и тому подобного.

Например, содержание соединения по настоящему изобретению в комбинированном средстве настоящего изобретения отличается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от примерно 0,01 до примерно 100% мас., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 50% мас., более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 20% мас., в расчете от всего препарата.

Содержание добавок, таких как носитель и т.п. в комбинированном средстве настоящего изобретения, различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от примерно 1 до примерно 99,99% мас., предпочтительно от примерно 10 до примерно 90% мас., в расчете на препарат.

Подобное содержание может быть использовано даже тогда, когда соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство отдельно формулируются в препараты.

[0086]

Примеры сопутствующего лекарственного средства включают, но не ограничиваются ими, следующие. Терапевтическое лекарственное средство для лечения нарколепсии (например, метилфенидат, амфетамин, пемолин, фенелзин, протриптилин, оксibat натрия, модафинил, кофеин), лекарственное средство против ожирения (амфетамин, бензфетамин, бромокриптин, бупропион, диэтилпропион, эксенатид, фенфлурамин, лиотиронин, лираглутид, мазиндол, метамфетамин, октреотид, октреотид, орлистат, фендиметразин, фендиметразин, фенметразин, фентермин, Qnexa (зарегистрированная торговая марка), фенилпропаноламин, прамлинтид, пропилгекседрин, рекомбинантный лептин, сибутрамин, топирамат, зимелидин, зонисамид, лоркасерин, метформин), ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, занапезил, идебенон, такрин), средство против деменции (например, мемантин), ингибитор продуцирования, секреции, накопления, агрегации и/или осаждения  $\beta$ -амилоидного белка, ингибитор  $\beta$ -секретазы (например, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-диметиламино)метилтетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-дипропиламино)метилтетралин, 2-(N,N-диметиламино)метил-6-(4'-

метоксибифенил-4-ил) метокситетралин, 6- (4-бифенилил) метокси-2- [2- (N,N-диэтиламино) этил] тетралин, 2- [2- (N,N-диметиламино) этил] - 6- (4'-метилбифенил-4-ил) метокситетралин, 2- [2- (N,N-диметиламино) этил] - 6- (4'-метоксибифенил-4-ил) метокситетралин, 6- (2', 4'-диметоксибифенил-4-ил) метокси-2- [2- (N,N-диметиламино) этил] тетралин, 6- [4- (1, 3-бензодиоксол-5-ил) фенил] метокси-2- [2- (N,N-диметиламино) этил] тетралин, 6- (3', 4'-диметоксибифенил-4-ил) метокси-2- [2- (N,N-диметиламино) этил] тетралин, их оптически активная форма, их соль и их гидрат, OM99-2 (W001/00663)), ингибитор  $\gamma$ -секретазы, ингибитор агрегации  $\beta$ -амилоидного белка (например, РТI-00703, ALZHEMED (NC-531), РРI-368 (Национальная публикация международной патентной заявки No. 11-514333), РРI-558 (Национальная публикация международной патентной заявки No. 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)),  $\beta$ -амилоидная вакцина,  $\beta$ -амилоид-деградирующий фермент и тому подобное, усилитель функции мозга (например, анирацетам, ницерголин), терапевтическое средство против болезни Паркинсона [ (например, агонист дофамина рецептора (например, L-DOPA, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, амантадин), ингибитор фермента моноаминоксидазы (MAO) (например, депренил, селегилин, ремацемид, рилузол), антихолинергическое средство (например, тригексифенидил, бипериден), ингибитор COMT (например, энтакапон) ], терапевтическое лекарственное средство против бокового амиотрофического склероза (например, рилузол и т.п., нейротрофический фактор), терапевтическое лекарственное средство для лечения аномального поведения, сопровождающего прогресс деменции, блуждания и тому подобное (например, седативное, анксиолитическое лекарственное средство), ингибитор апоптоза (например, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), активатор дифференцировки  $\lambda$  регенерации нервов (например, летеприним, ксалипроден; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптид, 5, 6-диметокси-2- [2, 2, 4, 6, 7-пентаметил-3- (4-метилфенил) -2, 3-дигидро-1-бензофуран-5-ил] изоиндолин, 5, 6-диметокси-2- [3- (4-

изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 6-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол и их оптически активная форма, соль или гидрат), нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.п.), стероидное лекарственное средство (дексаметазон, гексэстрол, ацетат кортизона ацетат и т.п.), болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (DMARD), антицитокиновое лекарственное средство (например, ингибитор TNF, ингибитор MAP-киназы), терапевтическое средство при недержании, учащенном мочеиспускании (например, флавоксат гидрохлорид, оксибутинин гидрохлорид, пропиверин гидрохлорид), ингибитор фосфодиэстеразы (например, силденафил (цитрат)), агонист допамина (например, апоморфин), антиаритмические лекарственные средства (например, мексилетин), половой гормон или его производное (например, прогестерон, эстрадиол, бензоат эстрадиола), терапевтическое средство для лечения остеопороза (например, альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лосося, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, алендронат натрия гидрат, инкадронат динатрия), паратироидный гормон (PTH), антагонисты рецептора кальция, терапевтическое средство для лечения инсомнии (например, бензодиазепины, небензодиазепины, агонист мелатонина, антагонисты рецептора орексина), терапевтическое средство для лечения шизофрении (например, типичные антипсихотические средства, такие как галоперидол и тому подобное; атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин, оланзапин, рisperидон, аripипразол и тому подобное; лекарственное средство, действующее на метаботропные рецепторы глутамата или рецептор глутамата, сопряженный с ионным каналом; ингибитор фосфодиэстеразы), бензодиазепины (хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат калия, лоразепам, клоназепам, альпразолам и т.п.), ингибитор кальциевого канала L-типа (прегабалин и т.п.), трициклический или тетрациклический антидепрессант (имипрамин гидрохлорид, амитриптилина гидрохлорид, дезипрамина гидрохлорид, кломипрамина гидрохлорид и т.п.), селективный ингибитор

обратного захвата серотонина (флувоксамина малеат, флуоксетина гидрохлорид, циталопрама гидробромид, сертралина гидрохлорид, пароксетина гидрохлорид, эсциталопрам оксалат и т.п.), ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина (венлафаксина гидрохлорид, дулоксетина гидрохлорид, десвенлафаксина гидрохлорид, и т.п.), ингибитор обратного захвата норадреналина (ребоксетин мезилат и т.п.), мirtазапин, тразодона гидрохлорид, нефазодона гидрохлорид, бупропиона гидрохлорид, сетиптилина малеат, агонист 5-HT<sub>1A</sub>, (буспирона гидрохлорид, тандоспирона цитрат, осемозотана гидрохлорид и т.п.), антагонист 5-HT<sub>2A</sub>, обратный агонист 5-HT<sub>2A</sub>, антагонист 5-HT<sub>3</sub> (циамемазин и т.п.), сердечный неселективный β ингибитор (пропранолола гидрохлорид, окспренолола гидрохлорид, и т.п.), антагонист гистаминового H<sub>1</sub>-рецептора (гидроксизина гидрохлорид и т.п.), антагонист CRF, другое анксиолитическое средство (мепробамат и т.п.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т.п.), лекарственное средство, действующее на метаботропный рецептор глутамата, антагонист ССК, β<sub>3</sub> адреналина антагонист (амибегрон гидрохлорид и т.п.), ингибитор GAT-1 (тиагабин гидрохлорид и т.п.), ингибитор кальциевого канала N-типа, ингибитор карбоангидразы II, агонист фрагмента глицина NMDA, антагонист NMDA (мемантин и т.п.), агонист периферического бензодиазепинового рецептора, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, опиоидный антагонист, опиоидные агонисты, уридин, агонист рецептора никотиновой кислоты, тироидные гормоны (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>), TSH, TRH, ингибитор MAO (фенелзина сульфат, транилципромина сульфат, моклобемид и т.п.), ингибитор COMT (энтакапон и т.п.), терапевтическое средство для лечения биполярного расстройства (карбонат лития, вальпроат натрия, ламотриджин, рилузол, фелбамат и т.п.), антагонист каннабиноидного CB1 (римонабант и т.п.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевого канала, анти-ADHD лекарственное средство (метилфенидат гидрохлорид, метамфетамина гидрохлорид и т.п.), терапевтическое лекарственное средство для лечения алкоголизма, терапевтическое лекарственное средство для

лечения аутизма, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома хронической усталости, терапевтическое лекарственное средство для лечения спазма, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома фибромиалгии, терапевтическое лекарственное средство для лечения цефалгии, терапевтическое лекарственное средство для отказа от курения, терапевтическое лекарственное средство для лечения миастении гравис, терапевтическое лекарственное средство для лечения церебрального инфаркта, терапевтическое лекарственное средство для лечения мании, терапевтическое лекарственное средство для лечения гиперсомнии, терапевтическое лекарственное средство для лечения боли, терапевтическое лекарственное средство для лечения дистимии, терапевтическое лекарственное средство для лечения автономной атаксии, терапевтическое лекарственное средство для лечения мужской и женской сексуальной дисфункции, терапевтическое лекарственное средство для лечения мигрени, терапевтическое лекарственное средство для лечения патологического игрока, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома усталых ног, терапевтическое лекарственное средство для лечения наркотической зависимости, терапевтическое лекарственное средство для лечения алкогольного синдрома, терапевтическое лекарственное средство для лечения синдрома раздраженного кишечника, терапевтическое лекарственное средство для лечения ALS (рилузол и т.п., нейротрофический фактор и т.п.), терапевтическое лекарственное средство для лечения липидной аномалии, такое как гипохолестеринемическое средство (серия статинов (правастатин натрий, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т.п.), фибрат (клофибрат и т.п.), ингибитор сквален-синтетазы), терапевтическое лекарственное средство для лечения аномального поведения или подавления дромомании вследствие деменции (например, седативное, анксиолитическое лекарственное средство и т.п.), лекарственное средство против ожирения, терапевтическое лекарственное средство для лечения диабета, терапевтическое лекарственное средство для лечения диабетических осложнений, терапевтическое лекарственное средство для лечения гипертензии, терапевтическое лекарственное средство

для лечения гипотензии, диуретическое средство, химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, антитромботическое средство, противораковое средство и тому подобное.

[0087]

Два или более видов вышеупомянутого сопутствующего лекарственного средства могут быть использованы в смеси при соответствующем соотношении.

Когда соединение по настоящему изобретению применяют для каждого из вышеупомянутых заболеваний, его также можно применять в комбинации с биологическими препаратами (например, антитело-препарат, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, аптамер-препарат, вакцинный препарат) или его можно комбинировать с методом генной терапии и тому подобное и применять в качестве комбинированной терапии, а также применять в сочетании с лечением в психиатрической области без применения лекарственных средств.

Примеры антител и вакцинного препарата включают вакцинный препарат против ангиотензина II, вакцинный препарат против СЕТР, антитело против СЕТР, антитело против TNF $\alpha$  антитела и другие цитокины, b-амилоидную вакцину, вакцину для диабета типа 1 (например, DIAPEP-277 Peptor), анти-ВИЧ-антитело и вакцину против ВИЧ, а также антитела или вакцинные препараты против цитокинов, ферментов ренин-ангиотензинового типа и их продуктов, антитела или вакцинные препараты против ферментов или белков, участвующих в метаболизме липидов в крови, антитела или вакцины, относящиеся к ферментам и белкам, вовлеченным в свертывание крови или систему фибринолиза, антитела или вакцинные препараты против белков, участвующих в метаболизме сахара и резистентности к инсулину, и тому подобное. Кроме того, его можно применять в сочетании с биологическими препаратами, относящимися к факторам роста, таким как GH, IGF и тому подобное.

Примеры метода генной терапии включают способ лечения с использованием гена, относящегося к цитокину, ферменту типа ренин-ангиотензин и его продукта, G-белка, рецептора,

конъюгированного с G-белком, и его фосфорилирующего фермента, способа лечения с использованием ДНК-ловушки, такой как NFκB ловушка и тому подобное, способ лечения с использованием антисмыслового метода лечения с использованием гена, связанного с ферментом или белком, участвующим в метаболизме липидов в крови (например, ген, связанный с метаболизмом, экскрецией и абсорбцией холестерина или триглицеридов или HDL-холестерина или фосфолипида в крови), способ лечения с использованием гена, относящегося к ферменту или белку, участвующему в ангиогенной терапии для лечения периферической сосудистой окклюзии и т.п. (например, факторы роста, такие как HGF, VEGF и т.п.), способ лечения с использованием гена, относящегося к белку, участвующему в метаболизме глюкозы и резистентности к инсулину, антисмысловые против цитокинов, таких как TNF и т.п., и тому подобное.

Примеры метода лечения в психиатрической области без применения лекарственного средства включают модифицированную электросудорожную терапию, терапию с помощью глубокой стимуляции головного мозга, повторную транскраниальную магнитную стимуляцию, психотерапию, включая когнитивно-поведенческую терапию и тому подобное.

Также его можно применять в комбинации с различными способами регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почек, регенерация поджелудочной железы, реваскуляризация и тому подобное, лечением с помощью метода трансплантации клеток с использованием клеток костного мозга (моноклеарные клетки костного мозга, миелогенные стволовые клетки) или искусственным органом, используя тканевую инженерию (например, искусственный кровеносный сосуд, слой кардиомиоцитов).

[0088]

Соединение по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, интравентрикулярно, интрацестернальное введение или инфузия,

подкожная инъекция или имплантат) и с помощью местного пути введения, такого как ингаляционный спрей, интратрахеальное, назальное, вагинальное, ректальное, подъязычное, подкожное, трансдермальное и глазное введение, в подходящей стандартной дозированной форме, содержащей фармацевтически приемлемый обычный нетоксичный носитель, адъювант и носитель, подходящий для каждого пути введения. В дополнение к лечению теплокровных животных, таких как мышь, крыса, лошадь, бык, овец, собака, кошка, обезьяна и тому подобных, соединение по настоящему изобретению является эффективным для использования у человека.

[0089]

Фармацевтическая композиция для введения соединения по настоящему изобретению может быть удобно представлена в виде стандартной дозированной формы и может быть получена любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области. Все способы включают стадию смешивания активного ингредиента и одного или более носителей, составляющих вспомогательные компоненты. Как правило, фармацевтическую композицию получают путем равномерного и полного смешивания активного ингредиента с жидким носителем или мелкодисперсным твердым носителем или обоими, а затем формования продукта в желаемую дозированную форму по мере необходимости. В фармацевтической композиции активное соединение, представляющее интерес, содержится в количестве, достаточном для получения желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания. Как используется в настоящем описании, термин «композиция» относится к продукту, содержащему определенные количества указанных ингредиентов и всех продуктов, полученных прямо или опосредованно из комбинации определенных количеств определенных ингредиентов.

[0090]

Фармацевтическая композиция для перорального применения может быть получена любым способом, известным в данной области, относящимся к производству фармацевтических композиций, и такая композиция может содержать одно или более средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителя, ароматизатора, красителя и консерванта для обеспечения препарата, имеющего фармацевтически

высокое качество и хороший вкус. Таблетка содержит активный ингредиент в смеси с фармацевтически приемлемым нетоксичным эксципиентом, подходящим для получения таблеток. Этими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, фосфат кальция, фосфат натрия и тому подобное; гранулирующее средство и разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; связующее, такое как крахмал, желатин, арабийская камедь и тому подобное; и лубрикант, такой как стеарат магния, стеариновая кислота, тальк и тому подобное. Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть покрыты с использованием известного методами для задержки дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте для обеспечения продолжительного действия в течение более длительного периода времени. Композиция для перорального применения также может быть представлена в виде твердой желатиновой капсулы, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, таким как карбонат кальция, фосфат кальция и каолин, или в виде мягкой желатиновой капсулы, в которой активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло. Водная суспензия содержит активный материал в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водной суспензии. Масляную суспензию можно получить путем суспендирования активного ингредиента в подходящем масле. Также может быть применена эмульсия типа масло-в-воде. Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Фармацевтическая композиция настоящего соединения может быть в виде стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Соединение по изобретению можно также вводить в виде суппозитория для ректального введения. Для местного применения могут быть использованы крем, мазь, желе, раствор, суспензия и тому подобное, содержащие соединение по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению также может быть составлено

для введения путем ингаляции. Соединение по настоящему изобретению также можно вводить с помощью трансдермального пластыря в соответствии со способом, известным в данной области.

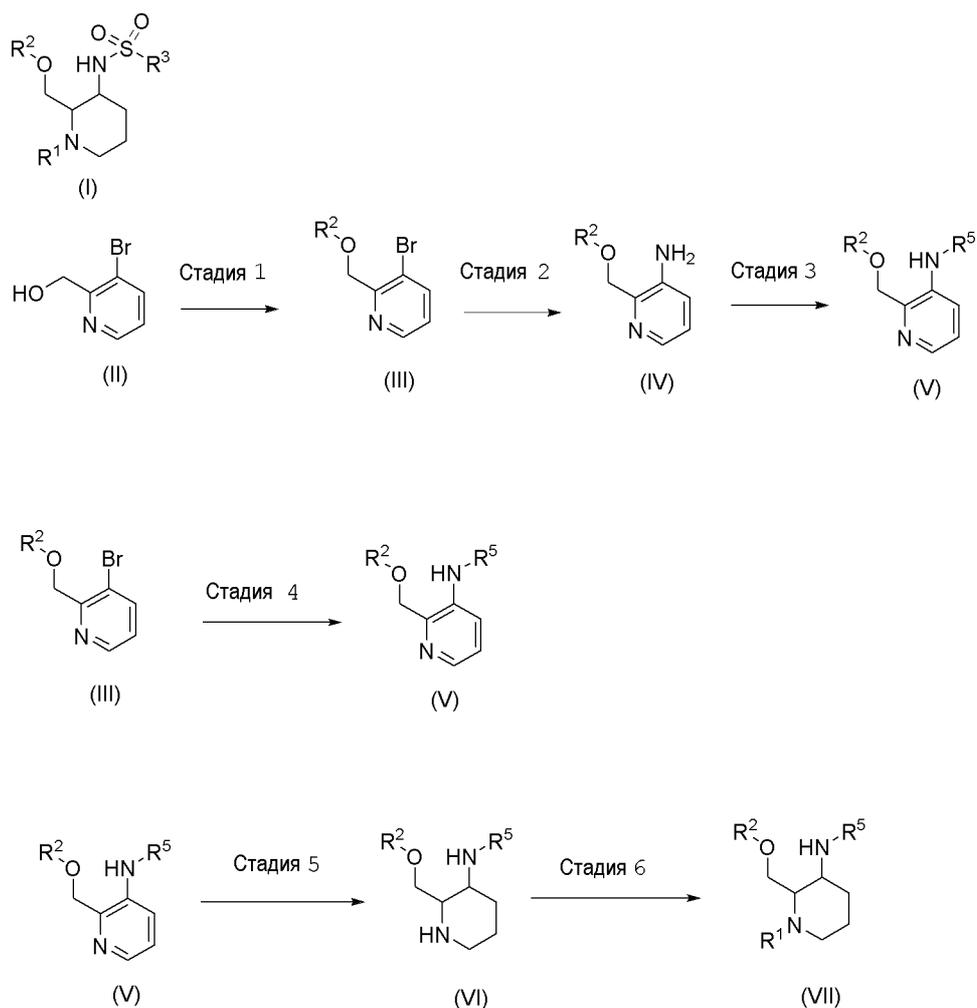
[0091]

Хотя рассматриваются различные способы получения соединения (I) по настоящему изобретению или его соли (далее просто называемое соединением (I)), его репрезентативный пример показан на следующей схеме 1. При объяснении следующего способа получения соединения и его продукт реакции в качестве исходных материалов могут образовывать соль, которая не оказывает неблагоприятного влияния на реакцию.

Соединение (I) получают, например, способом, показанным на следующей схеме 1.

(Схема 1)

[0092]



[0093]

где  $R^5$  представляет собой карбонильную группу или сульфонильную группу, замещенную  $R^3$ , и другие символы являются такими, как определено выше.

В качестве соединения (II), являющегося исходным веществом, можно использовать, например, коммерчески доступное соединение или хорошо известное соединение или соединение, полученное способом, аналогичным способу его получения (например, *Organic Letters* 2008, V10(13), 2701-2704) и тому подобное).

Стадию 1 можно выполнить хорошо известным способом или способом, аналогичным этому. Например, можно использовать реакцию алкилирования (например, S.R. Sandler and W. Karo, *Organic Functional Group Preparations I*, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, 1983, Chapter 13) и тому подобное) и тому подобные.

Для стадии 2, например, можно использовать хорошо известный способ (например, *Journal of Organic Chemistry*, 77(16), 6908-6916; 2012 и тому подобное) и тому подобные.

Стадия 3 показывает получение соединения (V) путем взаимодействия соединения (IV) с сульфонилхлоридом, ацилхлоридом или изоцианатом в присутствии основания.

В качестве основания используют органические основания (например, триэтиламин, пиридин, диэтилизопропиламин, метоксид натрия, этоксид натрия и тому подобное), неорганические основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат цезия, гидрид натрия, металлический натрий и тому подобное) и тому подобное. Количество используемого основания обычно составляет 1-10 моль, предпочтительно 1-3 моля, на 1 моль соединения (IV). В качестве вида основания предпочтительным является органическое основание, и триэтиламин, пиридин, диэтилизопропиламин и тому подобные, в частности, пиридин, являются предпочтительными.

[0094]

Эту реакцию можно эффективно проводить в растворителе. В качестве растворителя используют углеводороды (например, пентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол и тому подобное), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и

тому подобное), амиды (например, N,N-диметилформаид, триамид гексаметилфосфорной кислоты и тому подобное), галогенированные углеводороды (например, дихлорметан, хлороформ и тому подобное), сульфоксиды (например, диметилсульфоксид и тому подобное), мочевины (например, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидин) и тому подобное. Когда вышеупомянутое органическое основание представляет собой жидкость (например, триэтиламин, пиридин, диэтилизопропиламин и тому подобное), его также можно использовать в качестве растворителя. Эти растворители могут использоваться отдельно или два или более их видов могут быть смешаны в подходящем соотношении и использованы. Количество используемого растворителя обычно составляет 1-100 мл, предпочтительно 5-20 мл, на 1 г соединения (IV). Температура реакции обычно составляет -20°C до температуры кипения растворителя, используемого для реакции, предпочтительно от 0°C до 60°C. Хотя время реакции варьируется в зависимости от вида и количества используемого основания и тому подобного, оно составляет от 10 мин до 3 дней, предпочтительно от 1 часа до 24 ч.

[0095]

Стадия 4 может быть выполнена в соответствии, например, с хорошо известным способом (например, *Organic Letters* 2011, V13(10), 2564-2567) и тому подобные).

Стадия 5 может быть выполнена в соответствии, например, с хорошо известным способом (например, WO 2011119541 A1 и тому подобные).

Стадия 6 может быть выполнена в соответствии с хорошо известным способом (например, S.R. Sandler and W. Karo, *Organic Functional Group Preparations II*, 2<sup>nd</sup> ed., Academic Press, 1989, Chapter 6) и тому подобные).

[0096]

В полученном таким образом соединении (VII) внутримолекулярная функциональная группа также может быть превращена в целевую функциональную группу комбинацией хорошо известных химических реакций. Примеры химической реакции

включают реакцию окисления, реакцию восстановления, реакцию алкилирования, реакцию ацилирования, реакцию уреации, реакцию гидролиза, реакцию аминирования, реакцию этерификации, реакцию сочетания арила, реакцию удаления защитной группы и тому подобные.

[0097]

В вышеупомянутом способе получения, когда исходное соединение имеет аминогруппу, карбоксильную группу, гидроксигруппу, карбонильную группу или меркаптогруппу в качестве заместителя, в эти группы может быть введена защитная группа, обычно используемая в химии пептидов, и целевое соединение может быть получено удалением защитной группы по мере необходимости после реакции.

[0098]

Примеры аминозащитной группы включают формильную группу, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу, бензоильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), C<sub>7-14</sub> аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил), тритильную группу, фталоильную группу, N,N-диметиламинометиленовую группу, замещенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил), C<sub>2-6</sub> алкенильную группу (например, 1-аллил) и тому подобные. Эти группы могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы и нитрогруппы.

[0099]

Примеры карбоксилзащитной группы включают C<sub>1-6</sub> алкильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкильную группу (например, бензил), фенильную группу, тритильную группу, замещенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил), C<sub>2-6</sub> алкенильную группу (например, 1-аллил) и тому подобные. Эти группы могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы и нитрогруппы.

[0100]

Примеры гидроксизащитной группы включают C<sub>1-6</sub> алкильную

группу, фенильную группу, тритильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкильную группу (например, бензил), формильную группу, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, бензоильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), 2-тетрагидропиранильную группу, 2-тетрагидрофуранильную группу, замещенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиэтилсилил), C<sub>2-6</sub> алкенильную группу (например, 1-аллил) и тому подобные. Эти группы могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы и нитрогруппы.

[0101]

Примеры карбонил-защитной группы включают циклический ацеталь (например, 1,3-диоксан), нециклический ацеталь (например, ди-C<sub>1-6</sub> алкилацеталь) и тому подобные.

[0102]

Примеры меркаптозащитной группы включают C<sub>1-6</sub> алкильную группу, фенильную группу, тритильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкильную группу (например, бензил), C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, бензоильную группу, C<sub>7-10</sub> аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу, C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), C<sub>7-14</sub> аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил), 2-тетрагидропиранильную группу, C<sub>1-6</sub> алкиламинокарбонильную группу (например, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил) и тому подобные. Эти группы могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкильной группы, C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы и нитрогруппы.

Вышеупомянутые защитные группы могут быть удалены с помощью хорошо известной реакции удаления защитной группы.

[0103]

Соединение (I), полученное с помощью вышеуказанного способа получения, можно выделить и очистить с помощью известных способов, таких как экстракция растворителем, конверсия жидкости, фазовый перенос, кристаллизация, перекристаллизация, хроматография и тому подобных.

Когда соединение (I) содержит оптический изомер, стереоизомер, региоизомер и ротамер, эти соединения также включены в соединение (I) и каждый может быть получен в виде единственного соединения известным способом синтеза или известным методом разделения. Например, когда соединение (I) имеет оптический изомер, оптический изомер, отделенный от соединения, также охватывается соединением (I).

Здесь оптический изомер может быть получен известным способом.

Соединение (I) может быть кристаллом.

Кристалл соединения (I) (далее иногда сокращаемый как кристалл по настоящему изобретению) может быть получен кристаллизацией соединения (I) путем применения хорошо известного способа кристаллизации.

[0104]

Кристалл по настоящему изобретению является превосходным по физико-химическим свойствам (например, температура плавления, растворимость, стабильность) и биологическим свойствам (например, фармакокинетика (абсорбция, распределение, обмен веществ, экскреция), эффективность экспрессии) и весьма полезен в качестве лекарственного средства.

[Пример]

[0105]

Настоящее изобретение подробно поясняется ниже со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и примеры состава. Однако примеры не ограничивают настоящее изобретение, и настоящее изобретение может быть модифицировано в рамках настоящего изобретения.

«Комнатная температура» в следующих примерах обычно составляет от около 10°C до около 35°C. Соотношение для смешанного растворителя представляет собой, если не указано иное, отношение объемного смешивания и означает % мас., если не указано иное.

Элюирование с помощью колоночной хроматографии в Примерах проводили при наблюдении с помощью ТСХ (тонкослойная

хроматография), если не указано иное. При наблюдении с помощью ТСХ 60, использовали F254, изготовленный Merck, в качестве пластины ТСХ, растворитель, используемый в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии, использовали в качестве элюента, и для детектирования использовали УФ-детектор. В колоночной хроматографии на силикагеле обозначение NH обозначает использование силикагеля, связанного с аминопилсиланом, и указание на диол означает использование силикагеля, связанного с 3-(2,3-дигидроксипропоксипропил)силаном. В препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) C18 обозначает использование силикагеля, связанного с октадецилом. Соотношение растворителей для элюирования, если не указано иное, представляют собой соотношения смешиваемых объемов.

В следующих примерах используются следующие сокращения.

THF: тетрагидрофуран, DMSO: диметилсульфоксид, DME: 1,2-диметоксиэтан, IPE: изопропиловый эфир, PdCl<sub>2</sub>(dppf): 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид, NMP: 1-метил-2-пирролидон, МПа: мегапаскаль, фунт/кв. дюйм: фунт на квадратный дюйм, CDCl<sub>3</sub>: дейтерохлороформ, DMSO-d<sub>6</sub>: дейтеродиметилсульфоксид

<sup>1</sup>H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс) измеряли ЯМР с преобразованием Фурье. Для анализа <sup>1</sup>H ЯМР использовали программное обеспечение ACD/SpecManager (торговое название) и тому подобное. Слабовыраженные пики протонов гидроксильной группы, аминогруппы и тому подобного иногда не описываются.

MS (масс-спектр) измеряли с помощью LC/MS (жидкостной хроматограф с масс-спектрометром). В качестве метода ионизации использовали метод ионизации ESI (электрораспылительная ионизация) или метод APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении). Данные показывают найденные. В то время как обычно наблюдается пик молекулярных ионов, иногда наблюдается ионный фрагмент. В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик ионного фрагмента свободной формы. Пики при порошковой рентгеновской дифракции в примерах означают пики, измеренные при комнатной температуре с помощью Ultima IV (Rigaku

Corporation, Япония) с использованием излучения Cu K $\alpha$  в качестве источника излучения. Условия измерения следующие.

Электрическое напряжение/Электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 град/мин

Диапазон сканирования 2 тета: 2-35 градусов

Степень кристалличности при порошковой рентгеновской дифракции в примерах рассчитывали по методу Германа.

[0106]

Пример 1

Н-(цис-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид  
 А) 3-бром-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиридин

К суспензии 60% гидрида натрия (7,00 г) в THF (80 мл) добавляли цис-4-изопропилциклогексанол (19,91 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, 3-бром-2-(бромметил)пиридин (17,56 г) добавляли к реакционной смеси, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (17,30 г).

MS, найдено: 312,2, 314,2.

[0107]

В) Н-(2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

Смесь 3-бром-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиридина (3,0 г), метансульфонамида (1,097 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,408 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,440 г), карбоната цезия (4,70 г) и THF (40 мл) перемешивали при нагревании под

микроволновым излучением при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,310 г).

MS, найдено: 327,3.

[0108]

С) N-(цис-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид  
Смесь N-(2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (2,285 г), оксида платины (0,079 г), метанола (15 мл) и уксусной кислоты (15 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода 0,6 МПа при 50°C. Смесь фильтровали, и фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,630 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,78-0,90 (6H, м), 0,96-1,15 (1H, м), 1,20-1,48 (8H, м), 1,48-1,77 (9H, м), 1,79-1,90 (2H, м), 1,91-2,03 (1H, м), 2,67 (1H, тд, J=11,8, 2,8 Гц), 2,86 (1H, ддд, J=7,9, 4,5, 1,9 Гц), 3,04 (1H, дт, J=11,4, 2,4 Гц), 3,33 (1H, дд, J=9,4, 7,9 Гц), 3,46 (2H, дд, J=9,4, 4,5 Гц), 3,59 (1H, ушир.с), 5,36 (1H, д, J=8,3 Гц).

[0109]

Пример 2

(2R,3S)-N-этил-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-(метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид

К раствору (2S,3S)-2,3-бис((4-метилбензоил)окси)янтарной кислоты (579 мг) в этаноле (4 мл) добавляли раствор N-(цис-2-

(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (498 мг) в этаноле (4 мл) при комнатной температуре, и раствор оставляли отстаиваться в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом с получением твердого вещества (270 мг). К раствору полученного твердого вещества (100 мг) и триэтиламина (0,078 мл) в THF (2 мл) добавляли этилизоцианат (14,83 мг) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (6H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,20-1,25 (1H, м), 1,34-1,53 (5H, м), 1,56-1,71 (8H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 1,89 (2H, д,  $J=13,4$  Гц), 2,82 (1H, тд,  $J=12,7, 2,7$  Гц), 3,00 (3H, с), 3,25 (2H, квд,  $J=7,2, 5,4$  Гц), 3,48-3,61 (3H, м), 3,66-3,79 (1H, м), 3,87 (1H, дд,  $J=9,3, 7,8$  Гц), 4,44-4,56 (1H, м), 4,66 (1H, т,  $J=4,9$  Гц), 5,73 (1H, д,  $J=7,7$  Гц).

[0110]

Пример 3

N-((2R,3S)-2-(( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

А) 3-бром-2-(( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиридин

К раствору цис-4-фенилциклогексанола (50,8 г) в THF (300 мл) добавляли 60% гидрид натрия (17,29 г) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(бромметил) пиридин (72,3 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением

указанного в заголовке соединения (84,43 г).

MS, найдено: 346,0, 348,0.

[0111]

В) N-(2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

К смеси 3-бром-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиридина (38 г) в DME (450 мл) добавляли ди-трет-бутил (2', 4', 6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (9,32 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (10,05 г), карбоната цезия (53,6 г) и метансульфонамид (12,53 г) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением бледно-оранжевого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (17,19 г).

MS, найдено: 361,2.

[0112]

С) N-((2R,3S)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамида (6,48 г), 5% родий/углерод (7,40 г), и раствора этанол/уксусная кислота (9:1) (222,22 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 23,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К раствору полученного остатка (6,80 г) в этилацетате (48 мл) добавляли раствор (+)-миндальной кислоты (2,82 г) в

этилацетате (20 мл) при 60°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затравочный кристалл добавляли к реакционной смеси при 50°C, и смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Соль собирали фильтрованием и промывали смешанным растворителем этилацетат/ИРЕ (2:3). Твердое вещество перекристаллизовывали из смешанного растворителя этилацетата/ацетонитрила (1:1). Полученный кристалл растворяли в этилацетате-10% водном растворе карбоната калия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47-1,86 (10H, м), 1,92-2,08 (3H, м), 2,53 (1H, тт, J=11,4, 3,7 Гц), 2,69 (1H, тд, J=11,6, 2,8 Гц), 2,86-2,94 (1H, м), 2,98 (3H, с), 3,02-3,12 (1H, м), 3,32-3,42 (1H, м), 3,51 (1H, дд, J=9,3, 4,4 Гц), 3,57-3,68 (2H, м), 5,38 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,13-7,37 (5H, м).

[0113]

Пример 4

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

Реакционную смесь N-((2R,3S)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (220 мг), пиридина (4 мл), и уксусного ангидрида (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (249 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-2,65 (15H, м), 2,94-3,16 (4H, м), 3,43-5,20 (7H, м), 5,31-6,22 (1H, м), 7,13-7,36 (5H, м).

[0114]

Пример 5

(1) Метил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((цис-4-

фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат

К реакционной смеси N-((2R,3S)-2-(((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (58 мг), триэтиламина (0,044 мл) в THF (3 мл) добавляли метилхлорформиат (0,024 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение ночи под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,58 (2H, м), 1,59-1,67 (2H, м), 1,68-1,89 (6H, м), 2,01-2,12 (3H, м), 2,47-2,61 (1H, м), 2,73-2,88 (1H, м), 2,99 (3H, с), 3,53-3,63 (2H, м), 3,64-3,69 (1H, м), 3,70-3,77 (3H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,48-4,73 (1H, м), 6,00 (1H, ушир.с), 7,14-7,26 (3H, м), 7,27-7,35 (2H, м).

[0115]

(2) Метил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (1,09 г) в THF (25 мл) добавляли метилхлорформиат (337 мг) и триэтиламин (0,622 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение выходных. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в горячем этаноле (3 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После того, как кристаллы начали осаждаться, к раствору добавляли воду (3 мл) и затем перемешивали в течение ночи. Кристаллы собирали фильтрованием с получением кристаллов указанного в заголовке соединения (1,023 г).

Порошковые рентгеновские дифрактограммы полученных кристаллов были получены с использованием Ultima IV с излучением Cu K $\alpha$ .

Полученный кристалл показал порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую характерные пики при угле дифракции ( $2\theta$ ) 8,8°, 11,0°, 13,4°, 15,3°, 17,6°, 19,2°, 20,4° и 23,4°.

Пример 6

[0116]

N-(цис-2-((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид ацетат

А) 3-бром-2-((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин

Раствор цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексанола (1,91 г) в THF (40 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (0,720 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(бромметил) пиридин (2,416 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и при 70°C в течение 3 ч. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,33 г).

MS, найдено: 382,0, 384,0.

[0117]

В) N-(2-((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамид

Смесь 3-бром-2-((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридина (3,3 г), метансульфонамида (0,985 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфина (0,440 г), трис(дибензилиденацетон) дипалладия(0) (0,395 г), карбоната цезия

(4,22 г) и DME (40 мл) нагревали с обратным холодильником при 95°C в атмосфере азота в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г).

MS, найдено: 397,2.

[0118]

С) N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид ацетат

Смесь N-(2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамида (1,95 г), 5% родий/углерода (2,025 г), этанола (45 мл) и уксусной кислоты (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 6 ч. Смесь фильтровали, толуол добавляли к фильтрату, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали IPE с получением указанного в заголовке соединения (1,5045 г).

MS, найдено: 403,2.

[0119]

Пример 7

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид ацетат (1,15 г) растворяли в этилацетате и смесь подщелачивали 1 моль/л водным раствором гидроксида натрия. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Из остатка (0,976 г) отделяли 295,5 мг при помощи ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD (LF001), 50 мм В.Д.×500 мм

дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=700/300/1) и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (0,143 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,59 (3H, м), 1,60-1,77 (6H, м), 1,81-1,89 (1H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,52 (1H, тт,  $J=11,1, 4,0$  Гц), 2,64-2,76 (1H, м), 2,90 (1H, ддд,  $J=8,1, 4,4, 1,9$  Гц), 2,94-3,01 (3H, м), 3,07 (1H, дт,  $J=11,5, 2,4$  Гц), 3,30-3,42 (1H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,56-3,67 (2H, м), 3,71-3,79 (1H, м), 5,35 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 6,61 (1H, тт,  $J=8,9, 2,3$  Гц), 6,69-6,79 (2H, м).

[0120]

Пример 8

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (200 мг) и триэтиламина (0,138 мл) в THF (5 мл) добавляли ацетилхлорид (0,068 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение 30 мин. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (218 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,52 (1H, ушир.с), 1,58-1,88 (7H, м), 1,97-2,25 (6H, м), 2,44-2,66 (1H, м), 2,92-3,14 (4H, м), 3,39-3,75 (4,5H, м), 3,84-4,08 (1H, м), 4,38 (0,5H, ушир.с), 5,11 (1H, ушир.с), 5,24-6,18 (1H, м), 6,62 (1H, тт,  $J=9,0, 2,3$  Гц), 6,76 (2H, д,  $J=6,8$  Гц).

[0121]

Пример 9

N- (цис-2-(( (цис-4- (2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

А) 8-(2,5-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен

К смешанному раствору (2,5-дифторфенил) бороновой кислоты (4,11 г), 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (5 г), карбоната натрия (7,35 г) и хлорида лития (0,037 г) в DME (60 мл)-воде (15,00 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,002 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,582 г).

MS, найдено: 253,0.

[0122]

В) 8-(2,5-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

К раствору 8-(2,5-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (800 мг) в этаноле (15 мл) добавляли 10% палладий/углерод (337 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (754 мг).

MS, найдено: 255,0.

[0123]

С) 4-(2,5-дифторфенил) циклогексанон

К раствору 8-(2,5-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (4,15 г) в ацетоне (30 мл) добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали

при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли путем добавления этилацетата. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,32 г).

MS, найдено: 211,0.

[0124]

D) цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексанол

К раствору 4-(2,5-дифторфенил)циклогексанона (3,32 г) в THF (150 мл) добавляли литий три-(втор-бутил)боргидрид 1 моль/л раствора THF (46,0 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. К смеси добавляли по каплям 30% водный раствор перекиси водорода при 0°C, и смесь перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли ацетон (22 мл), воду (52 мл), 30% водный раствор перекиси водорода (22 мл) в указанном порядке, и смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (1H, д,  $J=2,3$  Гц), 1,64-1,99 (8H, м), 2,75-2,98 (1H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 6,74-7,06 (3H, м).

[0125]

E) 3-бром-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

Раствор цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексанола (2,85 г) в THF (60 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (1,074 г), и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(хлорметил)пиридин (3,60 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 min и при

70°C в течение 3 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,33 г).

MS, найдено: 382,0, 383,9.

[0126]

F) N-(2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамид  
 К смешанному раствору 3-бром-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридина (4,33 г), метансульфонамида (1,293 г), ди-трет-бутил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфина (0,962 г) и карбоната цезия (5,54 г) в DME (65 мл) добавляли трис (дибензилиденацетон) дипалладий(0) (1,037 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в атмосфере азота в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,95 г).

MS, найдено: 397,1.

[0127]

G) N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид  
 К смешанному раствору N-(2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамида (3,76 г) в этаноле (99 мл) и уксусной кислоте (11,00 мл) добавляли 5% родий/углерод (3,90 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в атмосфере водорода в течение 11 ч. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. После промывки IPE-метанолом, остаток суспендировали в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия, и суспензию экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,015 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44-1,65 (7H, м), 1,69-1,82 (3H, м), 2,02 (3H, д,  $J=13,3$  Гц), 2,59-2,75 (1H, м), 2,80-2,94 (2H, м), 2,96-3,00 (3H, м), 3,08 (1H, дт,  $J=11,5,2,4$  Гц), 3,31-3,42 (1H, м), 3,51 (1H, дд,  $J=9,3,4,4$  Гц), 3,62 (2H, д,  $J=2,7$  Гц), 5,37 (1H, д,  $J=6,1$  Гц), 6,73-6,87 (1H, м), 6,89-7,02 (2H, м).

[0128]

Пример 10

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид разделяли ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=700/300/1) и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (0,718 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,65 (6H, м), 1,70-1,83 (4H, м), 1,93-2,12 (3H, м), 2,70 (1H, тд,  $J=11,6, 2,8$  Гц), 2,80-2,95 (2H, м), 2,98 (3H, с), 3,09 (1H, дт,  $J=11,5, 2,2$  Гц), 3,30-3,43 (1H, м), 3,48-3,55 (1H, м), 3,59-3,70 (2H, м), 5,30-5,60 (1H, м), 6,76-6,87 (1H, м) 6,88-7,04 (2H, м).

[0129]

Пример 11

метил-(2R,3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-3-

( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору N-((2R,3S)-2-(( (цис-4-(2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил)метансульфонамида (300 мг) и триэтиламина (0,207 мл) в THF (5 мл) добавляли метилхлорформиат (0,115 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (329 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,56 (1H, м), 1,59-1,91 (8H, м), 2,03 (1H, ушир.с), 2,08 (2H, ушир.с), 2,70-2,95 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,53-3,71 (3H, м), 3,73 (3H, с), 3,84-4,08 (2H, м), 4,63 (1H, ушир.с), 5,96 (1H, ушир.с), 6,77-6,88 (1H, м), 6,89-7,06 (2H, м).

[0130]

Пример 12

N-(цис-2-(( (цис-4-(2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил)метансульфонамид

А) цис-4-(2,6-дифторфенил) циклогексанол

К раствору 4-(2,6-дифторфенил) циклогексанона (2,71 г) в THF (120 мл) добавляли раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF (37,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. К смеси добавляли по каплям ацетон, воду и 30% водный раствор перекиси водорода при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,69 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (1H, д,  $J=4,5$  Гц), 1,56-1,74

(4H, м), 1,84-2,01 (2H, м), 2,25 (2H, д, J=14,0 Гц), 3,02 (1H, тт, J=12,6, 3,3 Гц), 4,13 (1H, ушир.с), 6,73-6,92 (2H, м), 7,01-7,20 (1H, м).

[0131]

В) 3-бром-2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

Раствор цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексанола (2,69 г) в THF (60 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (1,014 г) и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(хлорметил)пиридин (3,40 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и при 70°C в течение ночи. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,96 г).

MS, найдено: 382,0, 384,0.

[0132]

С) N-(2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

Смесь 3-бром-2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридина (3,96 г), метансульфонамида (1,183 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,880 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,949 г), карбоната цезия (5,06 г) и DME (60 мл) нагревали с обратным холодильником при 100°C в атмосфере азота в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,76 г).

MS, найдено: 397,1.

[0133]

D) N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

Смесь N- (2- ( ( (цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамида (3,76 г), 5% родий/углерода (3,90 г), этанола (99 мл) и уксусной кислоты (11,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 9 ч. Смесь фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали IPE. Полученное твердое вещество растворяли в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и затем нейтрализовали, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40-1,80 (8H, м), 1,92-2,22 (5H, м), 2,71 (1H, тд,  $J=11,7, 2,6$  Гц), 2,89-3,13 (6H, м), 3,35-3,44 (1H, м), 3,45-3,53 (1H, м), 3,63 (2H, ушир.с), 5,40 (1H, ушир.с), 6,69-6,94 (2H, м), 7,01-7,22 (1H, м).

[0134]

Пример 13

N- ((2R,3S)-2- ( ( (цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид (1800 мг) разделяли ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=800/200/1) и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (593,2 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (4H, дд,  $J=9,8, 4,2$  Гц), 1,65-1,82 (4H, м), 1,93-2,28 (5H, м), 2,71 (1H, тд,  $J=11,6, 2,8$  Гц), 2,85-3,13 (6H, м), 3,31-3,44 (1H, м), 3,44-3,51 (1H, м), 3,63 (2H, ушир.с), 5,40 (1H, ушир.с), 6,70-6,94 (2H, м), 7,10 (1H, тт,  $J=8,3, 6,4$  Гц).

[0135]

Пример 14

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (51,9 мг) в пиридине (2,0 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,036 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение 30 мин. К смеси добавляли толуол, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (53,1 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56-1,65 (3H, м), 1,68-2,24 (11H, м), 2,60-3,35 (5H, м), 3,44-3,81 (4H, м), 3,82-3,95 (1H, м), 4,26-4,66 (1H, м), 4,98-5,47 (1H, м), 5,72 (1H, д,  $J=8,3$  Гц), 6,82 (2H, т,  $J=8,5$  Гц), 7,11 (1H, тт,  $J=8,3, 6,3$  Гц).

[0136]

Пример 15

N-(2-((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

А) 8-(3-фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен

К смешанному раствору (3-фторфенил)бороновой кислоты (7,28 г), 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (10 г), карбоната натрия (7,35 г), и хлорида лития (0,147 г) в DME (150 мл)-воде (30,0 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,005 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение 3 ч. К смеси при комнатной температуре

добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,13 г).

MS, найдено: 235,0.

[0137]

В) 8-(3-фторфенил)-1,4-диокса Spiro[4.5]декан

К раствору 8-(3-фторфенил)-1,4-диокса Spiro[4.5]дец-7-ена (2,40 г) в этаноле (30 мл) добавляли 10% палладий/углерод (1,090 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,900 г).

MS, найдено: 237,0.

[0138]

С) 4-(3-фторфенил)циклогексанон

К раствору 8-(3-фторфенил)-1,4-диокса Spiro[4.5]дец-7-ена (3,96 г) в ацетоне (30 мл) добавляли 6 моль/л хлористоводородной кислоты (3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. К смеси добавляли насыщенный солевой раствор и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,01 г).

MS, найдено: 193,1.

[0139]

Д) цис-4-(3-фторфенил)циклогексанол

К 4-(3-фторфенил)циклогексанону (380 мг) в THF (15 мл) добавляли раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF

(3,95 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (325 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (1H, c), 1,60-1,76 (4H, м), 1,77-1,98 (4H, м), 2,45-2,62 (1H, м), 4,10-4,18 (1H, м), 6,82-6,97 (2H, м), 7,01 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,18-7,26 (1H, м).

[0140]

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

Раствор цис-4-(3-фторфенил)циклогексанола (1,0 г) в THF (20 мл) охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , добавляли 60% гидрид натрия (0,412 г) и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(хлорметил)пиридин (1,382 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,580 г).

MS, найдено: 363,9, 365,9.

[0141]

Г) N-(2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

К раствору 3-бром-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридина (1,15 г), метансульфонамида (0,601 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,134 г) и карбоната цезия

(2,057 г) в DME (20 мл) добавляли трис (дибензилиденацетон) дипалладий(0) (0,289 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали под микроволновым излучением при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,100 г).

MS, найдено: 379,0.

[0142]

G) N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид  
 К смешанному раствору раствора N-(2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамида (2,82 г) в этаноле (40 мл) и уксусной кислоте (2,105 мл) добавляли 5% родий/углерод (3,07 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD(AF003), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=650/350/1) и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (1,040 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,76 (10H, м), 1,92-2,07 (3H, м), 2,54 (1H, тт, J=11,4, 4,0 Гц), 2,69 (1H, тд, J=11,7, 2,7 Гц), 2,90 (1H, ддд, J=8,0, 4,3, 2,1 Гц), 2,97 (3H, с), 3,07 (1H, дт, J=11,5, 2,4 Гц), 3,29-3,42 (1H, м), 3,49-3,54 (1H, м), 3,49-3,54 (1H, м), 3,56-3,66 (2H, м), 5,38 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,82-6,95 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,18-7,26 (1H, м).

[0143]

## Пример 16

N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид  
 К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (60 мг), триэтиламина (0,043 мл) в THF (4 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,028 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (59,3 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80 (2H, дд,  $J=7,8, 3,6$  Гц), 0,92-1,05 (2H, м), 1,52 (1H, д,  $J=2,3$  Гц), 1,59-2,25 (12H, м), 2,54 (1H, дт,  $J=15,0, 7,7$  Гц), 2,92-3,20 (4H, м), 3,43-3,73 (3H, м), 4,00 (1H, т,  $J=9,1$  Гц), 4,50 (1H, ушир.с), 4,65-5,23 (1H, м), 5,42-6,37 (1H, м), 6,81-6,97 (2H, м), 7,01 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,19-7,26 (1H, м).

[0144]

## Пример 17

N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

А) 8-(2,3-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен  
 К раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (20,0 г) в DME/воде (4:1) (250 мл) добавляли 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (16,45 г), хлорид лития (1,0 г), и карбонат натрия (29,8 г). Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (6,42 г), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным

сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,80 (2H, т,  $J=6,4$  Гц), 2,38 (2H, с), 2,50 (2H, ушир.с), 3,93 (4H, с), 5,88 (1H, с), 7,12-7,19 (1H, м), 7,25-7,34 (1H, м), 7,41 (1H, т,  $J=7,6$  Гц).

[0145]

В) 8-(2,3-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

Раствор 8-(2,3-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (10,0 г) в этаноле (500 мл) деазиривали с помощью потока аргона в течение 15 мин, и добавляли 10% палладий/уголь (1 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода с нормальным давлением при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,61-1,78 (8H, м), 2,90-2,93 (1H, м), 3,89 (4H, с), 7,11-7,18 (1H, м), 7,21 (1H, м), 7,40 (1H, т,  $J=8,1$  Гц).

[0146]

С) 4-(2,3-дифторфенил)циклогексанон

К раствору 8-(2,3-дифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (8,0 г) в THF /воде (1:1) (100 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (6,4 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли водный раствор карбоната натрия при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,87-1,98 (2H, м), 2,03-2,07 (2H, м), 2,26-2,29 (2H, м), 2,59-2,67 (2H, м), 3,35-3,44 (1H,

м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,25-7,31 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,7 Гц).

[0147]

D) цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексанол

К раствору 4-(2,3-дифторфенил)циклогексанона (3,0 г) в THF (20 мл) добавляли раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF (21,43 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь постепенно нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$ , и перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. К реакционной смеси последовательно добавляли по каплям при  $0^{\circ}\text{C}$  воду и 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,49-1,59 (4H, м), 1,73-1,77 (2H, м), 1,82-1,91 (2H, м), 2,80-2,86 (1H, м), 3,90-3,91 (1H, м), 4,38-4,39 (1H, м), 7,12-7,26 (3H, м).

[0148]

E) 3-бром-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

К раствору цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексанола (1,3 г) в THF (5 мл) добавляли 60% гидрид натрия (610 мг) при  $0^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси медленно добавляли раствор 3-бром-2-(бромметил)пиридина (2,31 г) в THF (5 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь нейтрализовали 1 моль/л хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (810 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,52-1,60 (4H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,00-2,03 (2H, м), 2,86-2,92 (1H, м), 3,78 (1H, с), 4,60 (2H, с), 7,10-7,20 (2H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,32-7,35 (1H, м), 8,10 (1H, дд,  $J=8,1, 1,1$  Гц), 8,55 (1H, дд,  $J=4,5, 1,2$  Гц).

[0149]

Г) N-(2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамид  
 К раствору 3-бром-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридина (800 мг) в диоксане (5 мл) добавляли метансульфонамид (345 мг) и карбонат цезия (1,02 г). Реакционную смесь аэрировали с помощью потока аргона в течение 20 мин, добавляли ди-трет-бутил (2', 4', 6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфин (178 мг) и трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0) (192 мг), и смесь герметизировали и перемешивали в атмосфере аргона при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53-1,61 (4H, м), 1,70-1,76 (2H, м), 1,99-2,05 (2H, м), 2,87-2,93 (1H, м), 3,10 (3H, с), 3,79 (1H, ушир.с), 4,75 (2H, с), 7,10-7,15 (2H, м), 7,22-7,24 (1H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,79 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,37-8,38 (1H, м), 9,11 (1H, ушир.с).

[0150]

Г) N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

К раствору N-(2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-

ил) метансульфонамида (600 мг) в метаноле/уксусной кислоте (10:1) (66 мл) добавляли оксид платины (60 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 40 фунт/кв.дюйм в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, и остаток промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате и смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

[0151]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35-1,38 (1H, м), 1,50-1,56 (5H, м), 1,68-1,98 (7H, м), 2,54-2,57 (1H, м), 2,84-2,90 (3H, м), 2,93 (3H, с), 3,36-3,40 (2H, м), 3,51 (1H, ушир.с), 3,59 (1H, ушир.с), 6,72 (1H, ушир.с), 7,11-7,18 (2H, м), 7,19-7,26 (1H, м).

[0152]

Пример 18

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид (3,5 г) разделяли с помощью ВЭЖХ (колонок: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=700/100/1), и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (1,57 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  1,48-1,64 (6H, м), 1,70-1,86 (3H, м), 2,69 (1H, тд, J=11,7, 2,7 Гц), 2,85-1,96 (2H, м), 2,97-3,00 (3H, м), 3,07 (1H, дт, J=11,5, 2,4 Гц), 3,28-3,56 (3H, м), 3,63 (2H, д, J=2,7 Гц), 5,38 (1H, дт, J=8,3 Гц), 6,90-7,06 (3H, м).

[0153]

Пример 19

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (300 мг) в THF (15 мл) добавляли ацетилхлорид (0,079 мл) и триэтиламин (0,208 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (315 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,59-1,90 (8H, м), 1,95-2,24 (6H, м), 2,79-4,43 (10H, м), 4,48-6,25 (2H, м), 6,87-7,16 (3H, м).

[0154]

Пример 20

метил-(2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (50 мг) в THF (5 мл) добавляли метилхлорформиат (18 мг) и триэтиламин (38 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51-2,12 (12H, м), 2,74-2,86 (1H, м), 2,87-2,98 (1H, м), 3,00 (3H, с), 3,54-3,65 (2H, м), 3,68 (1H, т,  $J=2,5$  Гц), 3,72 (3H, с), 3,90-4,07 (2H, м), 4,64 (1H, ушир.с), 6,02 (1H, ушир.с), 6,86-7,16 (3H, м).

[0155]

Пример 21

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

А) 8-(2,3,6-трифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен

К смешанному раствору 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (1 г), 2-бром-1,3,4-трифторбензола (1,189 г), и гидрокарбоната натрия (0,631 г) в DME (15 мл)-воде (3,00 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,275 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,970 г).

MS, найдено: 271,0.

[0156]

В) 8-(2,3,6-трифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

К раствору 8-(2,3,6-трифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (6,94 г) в этаноле (60 мл) добавляли 10% палладий/уголь (2,73 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 7 ч. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,23 г).

MS, найдено: 273,0.

[0157]

C) 4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексанон

К смешанному раствору 8-(2,3,6-трифторфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (6,49 г) в ацетоне (100 мл) и воде (20 мл) добавляли 6 моль/л хлористоводородную кислоту (7,95 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к смеси добавляли насыщенный солевой раствор, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,24 г).

MS, найдено: 229,1.

[0158]

D) цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексанол

К раствору 4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексанона (3,98 г) в THF (50 мл) добавляли раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF (22,67 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К смеси добавляли по каплям 30% водный раствор перекиси водорода при -78°C, и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,66 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (1H, д, J=3,0 Гц), 1,54 (1H, д, J=2,7 Гц), 1,58-1,74 (3H, м), 1,84-1,98 (2H, м), 2,15-2,37 (2H, м), 3,02 (1H, тт, J=12,6, 3,3 Гц), 4,11-4,19 (1H, м), 6,76 (1H, тдд, J=9,5, 4,2, 2,3 Гц), 6,95 (1H, квд, J=9,1, 4,9 Гц).

[0159]

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

Раствор цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексанола (3,66 г) в THF (100 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (1,272 г) и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(хлорметил)пиридин (4,92 г), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,73 г).

MS, найдено: 401,0, 403,0.

[0160]

Ф) N-(2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

К смешанному раствору 3-бром-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиридина (4,0 г), метансульфонамида (1,901 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,424 г), и карбоната цезия (6,51 г) в DME (100 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,915 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,97 г).

MS, найдено: 415,2.

[0161]

Г) N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-

трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

К смешанному раствору N-(2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3-ил) метансульфонамида (3,95 г) в этаноле (100 мл) и уксусной кислоте (11,11 мл) добавляли 5% родий/углерод (3,92 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 6 ч. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате-гексане и полученный осадок собирали фильтрованием. Полученный осадок растворяли в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD(AF003), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=700/300/1), и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (1,02 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39-1,85 (12H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,06-2,24 (2H, м), 2,70 (1H, тд,  $J=11,7, 2,7$  Гц), 2,92 (1H, ддд,  $J=8,2, 4,4, 2,1$  Гц), 3,00-3,14 (2H, м), 3,33-3,43 (1H, м), 3,45-3,55 (1H, м), 3,63 (2H, д,  $J=2,3$  Гц), 5,37 (1H, ушир.с), 6,68-6,80 (1H, м), 6,94 (1H, квд,  $J=9,1, 4,9$  Гц).

[0162]

Пример 22

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (900 мг) и триэтиламина (0,893 мл) в THF (15 мл) добавляли ацетилхлорид (0,303 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси при

комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (920 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,57 (3H, м), 1,58-1,69 (3H, м), 1,74-2,10 (6H, м), 2,18 (2H, с), 2,97-3,06 (4H, м), 3,06-3,30 (1H, м), 3,51-3,79 (4H, м), 3,81-3,96 (1H, м), 4,24-4,64 (1H, м), 4,98-5,28 (1H, м), 5,67 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 6,68-6,82 (1H, м), 6,88-7,03 (1H, м).

[0163]

Пример 23

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

А) цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексанол

К раствору 4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексанона (2,56 г) в THF (50 мл) добавляли по каплям в течение 4 мин при  $-78^\circ\text{C}$  раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF (13,74 мл). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, и при  $0^\circ\text{C}$  в течение ночи. К смеси добавляли по каплям ацетон, воду и 30% водный раствор перекиси водорода при  $0^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,13 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (1H, д,  $J=2,3$  Гц), 1,58-1,79 (4H, м), 1,83-2,01 (4H, м), 2,95 (1H, т,  $J=11,2$  Гц), 4,14-4,25 (1H, м), 7,22-7,31 (1H, м), 7,46-7,65 (3H, м).

[0164]

В) 3-бром-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин

К раствору цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексанола (9,36 г) в THF (150 мл) добавляли при 0°C раствор калий гексаметилдисилазид-трет-бутилметилового эфира 1,0 моль/л (57,5 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(бромметил)пиридин (19,26 г) и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере при 60°C в течение 5 ч, добавляли карбонат калия (15,89 г) и 2-меркаптоуксусную кислоту (5,32 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение ночи. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1 моль/л водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на NH силикагеле и колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,87 г).

MS, найдено: 414,1, 416,1.

[0165]

С) N-(2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

К раствору 3-бром-2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиридина (3,87 г) в DME (25 мл) добавляли метансульфонамид (1,066 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (0,159 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,171 г) и карбонат цезия (4,57 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,85 г).

MS, найдено: 429,2.

[0166]

D) N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

Смесь N-(2-(((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамида (0,93 г), 5% родий/углерода (0,893 г), этанола (27 мл) и уксусной кислоты (3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 11 ч. Смесь фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, органический слой промывали 1 моль/л водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали IPE, и перекристаллизовывали из этанола/гексана с получением белого твердого вещества (361 мг). Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением белого твердого вещества (208 мг). Полученные белые твердые вещества (361 мг и 208 мг) объединяли и разделяли с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм В.Д.×500 мм дл. L, изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол/диэтиламин=900/100/1), и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (0,257 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (2H, ушир.с), 1,57-1,88 (8H, м), 2,03 (3H, д,  $J=13,0$  Гц), 2,71 (1H, тд,  $J=12,0, 2,8$  Гц), 2,86-2,96 (2H, м), 2,99 (3H, с), 3,09 (1H, д,  $J=11,0$  Гц), 3,39 (1H, дд,  $J=9,3, 7,8$  Гц), 3,54 (1H, дд,  $J=9,5, 4,5$  Гц), 3,60-3,69 (2H, м), 5,35 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,27-7,33 (1H, м), 7,43-7,54 (2H, м), 7,61 (1H, с).

[0167]

Пример 24

N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-

(трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (97,2 мг) и триэтиламина (0,094 мл) в THF (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,042 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение ночи. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле и с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (87,8 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-2,31 (14H, м), 2,50-3,22 (5H, м), 3,31-3,79 (3H, м), 3,84-4,06 (1H, м), 4,30-4,65 (1H, м), 5,17 (1H, дт,  $J=9,0, 4,4$  Гц), 5,63 (1H, ушир.с), 6,31 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,20-7,29 (1H, м), 7,47-7,64 (3H, м).

[0168]

Пример 25

N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) -1-гликолоилпиперидин-3-ил) метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамида (100,2 мг) в пиридине (2 мл) добавляли 2-хлор-2-оксоэтилацетат (51 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере при той же температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в метаноле (2 мл), добавляли 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия (1,25 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (104 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-2,23 (1H, м), 2,70-3,00 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,05-3,37 (1H, м), 3,44-4,00 (5H, м), 4,01-4,62 (3H, м), 4,79-5,29 (1H, м), 5,89 (1H, д, J=7,95 Гц), 6,81-7,15 (3H, м).

[0169]

Пример 26

N-(цис-2-((цис-4-(2-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид

А) 8-(2-метоксифенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен

К смешанному раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (3,00 г), (2-метоксифенил) бороновой кислоты (2,37 г), карбоната натрия (4,41 г) и хлорида лития (22 мг) в DME (40 мл)/воде (10 мл) добавляли тетракис (трифенилфосфин) палладий (0) (601 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г).

MS, найдено: 247,1.

[0170]

В) 4-(2-метоксифенил)циклогексанон

К раствору 8-(2-метоксифенил)-1,4-диоксаспиро [4.5]дец-7-ена (1,60 г) в этаноле (25 мл) добавляли 10% палладий/углерод (346 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (нормальное давление) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К раствору остатка в ацетоне (15 мл) добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты (15 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г).

MS, найдено: 205,1.

[0171]

С) цис-4-(2-метоксифенил)циклогексанол

В атмосфере азота к раствору 4-(2-метоксифенил)циклогексанона (1,00 г) в THF (20 мл) добавляли по каплям раствор 1 моль/л литий три(втор-бутил)боргидрида THF (6,4 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси последовательно добавляли воду и 30% водный раствор перекиси водорода при 0°C, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 мин и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (893 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36-1,59(4H, м), 1,66-1,87(4H, м), 2,80-2,95(1H, м), 3,76(3H, с), 3,86-3,94 (1H, м), 4,22-4,39

(1H, м), 6,76-7,00 (2H, м), 7,04-7,27 (2H, м).

[0172]

D) 3-бром-2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиридин

К раствору цис-4-(2-метоксифенил)циклогексанола (889 мг) в THF (20 мл) добавляли 60% гидрид натрия (345 мг) при 0°C, и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 3-бром-2-(хлорметил)пиридин (1,16 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и при 70°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (743 мг).

MS, найдено: 376,0, 378,0.

[0173]

E) N-(2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

Смесь 3-бром-2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиридина (740 мг), метансульфонамида (224 мг), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (100 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (90 мг), карбоната цезия (961 мг) и DME (10 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (723 мг).

MS, найдено: 391,2.

[0174]

F) N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2- метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид

К смешанному раствору N- (2- ( ( (цис-4- (2- метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиридин-3- ил) метансульфонамида (669 мг) в этаноле (9 мл) /уксусной кислоте (1 мл) добавляли 5% родий/углерод (705 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (нормальное давление) при комнатной температуре в течение 20 ч. Родий/углерод отфильтровывали, добавляли толуол, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали диизопропиловым эфиром, и полученное твердое вещество растворяли в этилацетате. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (123 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48-1,89 (9H, м), 1,94-2,11 (4H, м), 2,59-2,76 (1H, м), 2,84-3,15 (6H, м), 3,28-3,43 (1H, м), 3,45-3,54 (1H, м), 3,56-3,69 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,27-5,54 (1H, м), 6,81-6,88 (1H, м), 6,89-6,98 (1H, м), 7,09-7,24 (2H, м).

[0175]

Пример 27

N- ((2R,3S)-2- ( ( (цис-4- (2- метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид

N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2- метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид (2,0 г) разделяли с помощью ВЭЖХ (колодка: CHIRALPAK AD (AF003), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-

пропанол/диэтиламин=700/300/1), и фракцию, имеющую более короткое время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (783 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,83 (9H, м), 1,90-2,10 (4H, м), 2,62-2,76 (1H, м), 2,86-3,13 (6H, м), 3,32-3,42 (1H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,56-3,68 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,30-5,51 (1H, м), 6,82-6,88 (1H, м), 6,88-6,97 (1H, м), 7,10-7,24 (2H, м).

[0176]

Пример 28

N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

К раствору N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (200 мг) и триэтиламина (102 мг) в THF (5 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (79 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (227 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,57-0,87 (4H, м), 1,31-1,81 (10H, м), 1,83-2,07 (3H, м), 2,56-3,07 (4H, м), 3,10-3,88 (8H, м), 3,99-5,01 (2H, м), 6,80-7,39 (5H, м).

[0177]

Пример 29

изопропил-цис-3-(диметилсульфамоил)амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

А) трет-бутил-4-(3-бромпиридин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (9,63

г) в THF (100 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 60% гидрид натрия (3,19 г) и смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 3-бром-2-(бромметил)пиридина (10,00 г) в THF (100 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. К смеси добавляли воду при 0°C, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (13,12 г).

MS, найдено: 371,1, 373,1.

[0178]

В) трет-бутил-4-((3-((диметилсульфамоил)амино)пиридин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат

К смешанному раствору трет-бутил-4-((3-бромпиридин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (5 г), N,N-диметилсерная кислота диамида (2,007 г), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,686 г) и карбоната цезия (6,58 г) в DME (50 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,617 г) при комнатной температуре. Смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в атмосфере аргона в течение 20 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, метанол/этилацетат) и хроматографии на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,10 г).

MS, найдено: 415,2.

[0179]

С) трет-бутил-4-((цис-3-((диметилсульфамоил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат

К смешанному раствору трет-бутил-4-((3-((диметилсульфамоил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г) в этаноле (100 мл) и уксусной кислоте (10,00 мл) добавляли 5% родий/углерод (3,97 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смешанный раствор фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и гексан, и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество растворяли в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,870 г).

MS, найдено: 421,2.

[0180]

D) изопропил-цис-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((диметилсульфамоил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-((цис-3-((диметилсульфамоил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (0,164 мл) в THF (3 мл) добавляли изопропилхлорформиат (29,1 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 2 дней. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

MS, найдено: 407,2.

[0181]

E) изопропил-цис-3-((диметилсульфамоил)амино)-2-((пиперидин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид

К изопропил-цис-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-

ил) окси) метил) -3- ((диметилсульфамоил) амино) пиперидин-1-карбоксилату (120 мг) добавляли 4 моль/л раствор хлороводорода этилацетата (5 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель в смеси выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (106 мг).

MS, найдено: 407,2.

[0182]

F) изопропил-цис-3- ((диметилсульфамоил) амино) -2- ((1-пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат

К раствору изопропил-цис-3- ((диметилсульфамоил) амино) -2- ((пиперидин-4-илокси) метил) пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорида (106 мг) и карбоната цезия (235 мг) в NMP (2 мл) добавляли 2-хлорпиримидин (41,2 мг), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (89 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (3H, c), 1,26 (3H, c), 1,42-1,58 (2H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,80 (6H, c), 3,35-3,54 (3H, m), 3,62 (1H, тт,  $J=8,2, 3,9$  Гц), 3,70 (1H, дд,  $J=9,7, 4,4$  Гц), 3,96 (2H, дд,  $J=9,8, 8,3$  Гц), 4,26 (2H, дт,  $J=13,3, 5,1$  Гц), 4,46-4,69 (1H, m), 4,93 (1H, spt,  $J=6,2$  Гц), 5,51 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 6,47 (1H, т,  $J=4,7$  Гц), 8,29 (2H, д,  $J=4,5$  Гц).

[0183]

Пример 30

(2R, 3S) -N-этил-3- ((метилсульфонил) амино) -2- ((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид

К раствору N- [цис-2- (4-фенил-циклогексилоксиметил) -

пиперидин-3-ил]-метансульфонамида (280 мг), триэтиламина (0,319 мл) в THF (2 мл) добавляли этилизоцианат (81 мг) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан). Полученное соединение разделяли с помощью ВЭЖХ (колонок: CHIRALPAK IC(ME001), 50 мм В.Д.×500 мм дл., изготовленная Daicel Corporation, подвижная фаза: гексан/2-пропанол =200/800), и фракцию, имеющую более длительное время удерживания, получали в виде указанного в заголовке соединения (153 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,56-1,80 (9H, м), 1,98-2,10 (3H, м), 2,45-2,59 (1H, м), 2,84 (1H, квд, J=12,7, 2,8 Гц), 3,01 (3H, с), 3,26 (2H, квд, J=7,2, 5,3 Гц), 3,52-3,81 (4H, м), 3,93 (1H, дд, J=9,2, 7,7 Гц), 4,48-4,59 (1H, м), 4,70 (1H, т, J=5,1 Гц), 5,74 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,14-7,35 (5H, м).

[0184]

Пример 31

N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид  
 К раствору N-((2R,3S)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (58 мг), триэтиламина (0,044 мл) в THF (3 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,022 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,74-0,85 (2H, м), 0,94-1,05 (2H, м), 1,58-1,88 (10H, м), 2,01-2,23 (3H, м), 2,45-2,63 (1H, м), 2,92-3,18 (4H, м), 3,41-3,77 (3H, м), 3,89-4,60 (2H, м), 4,69-5,23 (1H, м), 5,46-6,39 (1H, м), 7,13-7,25 (3H, м), 7,27-7,34 (2H, м).

[0185]

Пример 32

метил- (2R, 3S) -3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат

К раствору N- ( (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамида (51,2 мг) и триэтиламина (0,049 мл) в THF (2 мл) добавляли метилхлорформиат (0,018 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали под хлоркальциевой трубкой в сухой атмосфере в течение ночи. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (56,3 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55-1,89 (9H, м), 1,97-2,19 (3H, м), 2,80 (1H, тд,  $J=13,3, 3,0$  Гц), 2,88-3,10 (4H, м), 3,44-3,71 (3H, м), 3,72-3,78 (3H, м), 4,02 (2H, т,  $J=9,1$  Гц), 4,67 (1H, ушир.с), 6,15 (1H, ушир.с), 7,19-7,31 (1H, м), 7,47-7,67 (3H, м).

[0186]

Пример 340

N- ( (2R, 3S) -1-гликолоил-2- ( ( (цис-4- (2, 3, 6- трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид

К смеси N- ( (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (2, 3, 6- трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамида (100,8 мг) и пиридина (2,0 мл) добавляли 2- хлор-2-оксоэтилацетат (49,1 мг) при комнатной температуре. Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты при комнатной температуре, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка и метанола (2,0 мл) добавляли 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси при комнатной температуре добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (108,1 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48–1,68 (6H, м), 1,85–2,19 (6H, м), 2,75–3,12 (4H, м), 3,13–3,89 (6H, м), 3,93–4,66 (3H, м), 4,87–5,16 (1H, м), 5,40 (1H, д,  $J=8,7$  Гц), 6,66–6,83 (1H, м), 6,96 (1H, квд,  $J=9,1, 4,9$  Гц).

[0187]

Соединения примеров 33–339 и 341–372 получали в соответствии с вышеупомянутыми способами получения, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этому. Примеры полученных соединений показаны в следующих таблицах. В таблицах MS показывает измеренные значения.

[0188]

[Таблица 1-1]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
1	N- (цис-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		333, 2
2	(2R, 3S)-N-этил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		404, 2
3	N- ( (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		367, 1
4	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( ( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		409, 2
5	метил- (2R, 3S) -3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		425, 1
6	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (3, 5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид ацетат		403, 2

[0189]

[Таблица 1-2]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
7	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2
8	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		445,3
9	N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2
10	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2
11	метил-(2R,3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		461,2
12	N-(цис-2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2

[0190]

[Таблица 1-3]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
13	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2
14	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,6-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		445,2
15	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		385,1
16	N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(((цис-4-(3-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		453,2
17	N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,1
18	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2

[0191]

[Таблица 1-4]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
19	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		445,2
20	метил-(2R,3S)-2-((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		459,2
21	N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		421,1
22	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2,3,6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		463,2
23	N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		435,1
24	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		477,2

[0192]

[Таблица 1-5]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
25	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)-1-гликолоилпиперидин-3-ил)метансульфонамид		461,2
26	N-(цис-2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		397,2
27	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		397,2
28	N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(((цис-4-(2-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		465,2
29	изопропил-цис-3-((диметилсульфоамид)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		485,2
30	(2R,3S)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксамид		438,3

[0193]

[Таблица 1-6]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
31	N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		435,2
32	метил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		493,2
33	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)этансульфонамид		389,2
34	N-(цис-1-бензоил-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)этансульфонамид		423,2
35	N-(цис-1-бутирил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		403,2
36	N-(цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		409,2

[0194]

[Таблица 1-7]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
37	цис-3-((этилсульфонил)амино)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)-N-фенилпиперидин-1-карбоксамид		438,1
38	N-(цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-(морфолин-4-илкарбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		446,2
39	N-(цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		430,2
40	цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-N,N-диметил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		404,2
41	бензил-цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		465,1
42	этил-цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		403,2

[0195]

[Таблица 1-8]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
43	фенил-цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил)-3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		453,2
44	N-(цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил)-1-(феноксиацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		467,2
45	N-(цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил)-1-(метоксиацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		405,2
46	N-(цис-1-(2-фууроил)-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		427,2
47	2-(цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил)-3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилацетат		431,1
48	N-(цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил)-1-(1,2-оксазол-5-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		426,2

[0196]

[Таблица 1-9]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
49	N- (цис-1- (4-фторбензоил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		453,1
50	N- (цис-1- (4-хлорбензоил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		469,1
51	N- (цис-1- (бифенил-4-илкарбонил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		513,2
52	N- (цис-1- (2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутаноил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		527,1
53	N- (цис-1- (2,2-диметилпропаноил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		415,1
54	N- (цис-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1- (3-фенилпропаноил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		465,2

[0197]

[Таблица 1-10]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
55	метил-4-( (цис-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-ил) -4-оксобутаноат		447,2
56	N-( (цис-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-(2-тиенилкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		441,1
57	N-( (цис-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-(пиридин-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		438,2
58	N-( (цис-1-изоникотиноил-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		438,1
59	N-( (цис-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-( (1-метил-1H-пиразол-4-ил) карбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		441,3
60	N-( (цис-2- ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		445,3

[0198]

[Таблица 1-11]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
61	цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) - N,N-диметил-3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-сульфонамид		438,1
62	N-( (цис-1-(циклопропилсульфонил) - 2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		435,1
63	N-( (цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) - 1-(2-тиенилсульфонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		477
64	N-( (цис-1-((4-хлорфенил) сульфони) - 2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		505,1
65	N-( (цис-1-((1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил) сульфони) - 2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		491,2
66	N-( (цис-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) - 1-(пиридин-3-илсульфонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		474,2

[0199]

[Таблица 1-12]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
67	N- (цис-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) -1- ( (1-метил-1Н-пиразол-4- ил) сульфонил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		475, 1
68	N- (цис-1- (3, 4-дигидро-2Н-хромен-6- илсульфонил) -2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пипе ридин-3-ил) метансульфонамид		527, 2
69	N- ( (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пипе ридин-3-ил) метансульфонамид ( (2S, 3S) -2, 3-бис ( (4- метилбензоил) окси) сукцинат		333, 1
70	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пипе ридин-3-ил) метансульфонамид		375, 1
71	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (1s, 4s) -1, 1'- би (циклогексил) -4- илокси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		415, 1
72	N- (цис-1- (3-гидроксипропаноил) -2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пипе ридин-3-ил) метансульфонамид		405, 2

[0200]

[Таблица 1-13]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
73	N- (цис-1- (3-гидрокси-3-метилбутаноил) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		433,1
74	N- (цис-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1- (3- (метилсульфонил) пропаноил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		467,2
75	N- (цис-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1- (4-оксопентаноил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		429,1
76	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) пропан-2-сульфонамид		403,1
77	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) пропан-1-сульфонамид		403,2
78	диамид N'- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) -N, N-диметилсерной кислоты		404,2

[0201]

[Таблица 1-14]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
79	диамид N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) -N'-этилсерной кислоты		404,2
80	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) -1,1,1-трифторметансульфонамид		429,2
81	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) -2-метилпропан-1-сульфонамид		417,2
82	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) -1-фенилметансульфонамид		451,2
83	N- (2- (цис-2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-ил) -2-оксоэтил) ацетамид		432,1
84	N- ( (2R,3S) -2- ( ( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1- ( (1-метил-1H-пиразол-3-ил) окси) ацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		471,2

[0202]

[Таблица 1-15]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
85	N- (цис-1- (N,N-диметил-бета-аланил) - 2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		430, 2
86	трет-бутил-3- ( (цис-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-ил) карбонил) азетидин-1-карбоксилат		514, 1
87	N- (цис-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) -1- (5-оксопролил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		444, 2
88	N- (цис-1- (азетидин-3-илкарбонил) -2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		416, 2
89	N- (цис-1- ( (1-ацетилазетидин-3-ил) карбонил) -2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		458, 2
90	N- (цис-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил) -1- ( (1- (метилсульфонил) азетидин-3-ил) карбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		494, 2

[0203]

[Таблица 1-16]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
91	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-((3-оксоциклобутил)карбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		427,1
92	N-((2R,3S)-1-((3-гидроксициклобутил)карбонил)-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		431,2
93	N-(цис-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-((6-оксопиримидин-1(6H)-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		467
94	N-(цис-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-1-((4-оксопиридазин-1(4H)-ил)ацетил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		469,2
95	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-фторпропан-2-ил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		391
96	цис-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-N-(2-метоксиэтил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		434,2

[0204]

[Таблица 1-17]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
97	цис-N-(2-гидроксиэтил)-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		420,2
98	цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксамид		456
99	цис-N-циклопропил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		416,2
100	цис-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид		418,2
101	цис-N-изопропил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		418,2
102	(2R,3S)-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-N-метил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		390,2

[0205]

[Таблица 1-18]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
103	N-(цис-1-ацетил-2-((цис-4-изопропил(1,2,3,4,5,6-d6)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		381,2
104	цис-N-этил-2-((цис-4-изопропил(1,2,3,4,5,6-d6)циклогексил)окси)метил)-3-(метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		410,3
105	цис-2-((4-(трет-бутил(диметил)силил)окси)циклогексил)окси)метил)-N-этил-3-(метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		492,3
106	N-(цис-1-ацетил-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		400,9
107	цис-N-этил-3-(метилсульфонил)амино)-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксамид		430
108	цис-2-((4,4-дифторциклогексил)окси)метил)-N-этил-3-(метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		398,1

[0206]

[Таблица 1-19]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
109	диамид N,N-диметил-N'-((цис-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)серной кислоты		396,2
110	N-((цис-2-((цис-4-(4-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		385
111	диамид N'-((цис-1-ацетил-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилсерной кислоты		438,1
112	N-((цис-1-ацетил-2-((цис-4-(4-фторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		427,1
113	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-((цис-3-фенилциклобутил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксамид		410,1
114	N-((цис-1-ацетил-2-((цис-3-фенилциклобутил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		381

[0207]

[Таблица 1-20]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
115	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		385
116	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (1- (пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		411, 1
117	цис-N-этил-2- ( ( (цис-4- (2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) - 3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		456, 1
118	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		441, 1
119	N- (цис-1- (метоксиацетил) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		439, 1
120	N- (цис-1- (оксетан-3-илкарбонил) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		451

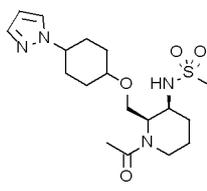
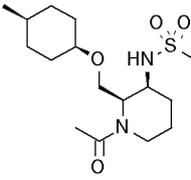
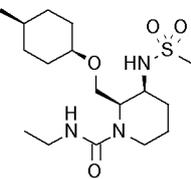
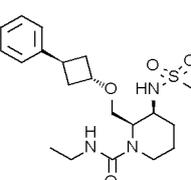
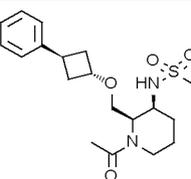
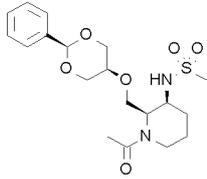
[0208]

[Таблица 1-21]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
121	N- (цис-2- ( ( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) -1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		479,1
122	N- (цис-2- ( ( (цис-4-метилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		305,1
123	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (1-фенилпиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		439,1
124	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		371,1
125	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (4-метоксициклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		363,1
126	цис-N-этил-2- ( ( (4-метоксициклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		392,1

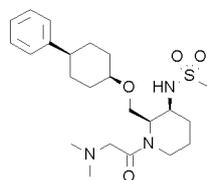
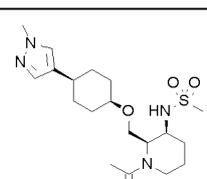
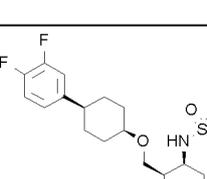
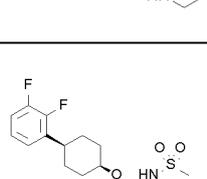
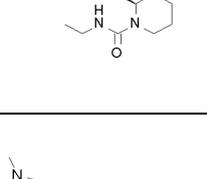
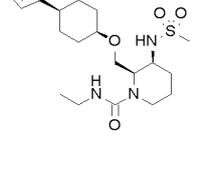
[0209]

[Таблица 1-22]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
127	N- (цис-1-ацетил-2- ( (4- (1H-пиразол-1-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		399
128	N- (цис-1-ацетил-2- ( (цис-4-метилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		347,1
129	цис-N-этил-2- ( (цис-4-метилциклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		376,1
130	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (транс-3-фенилциклобутил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		410,1
131	N- (цис-1-ацетил-2- ( (транс-3-фенилциклобутил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		381,1
132	N- (цис-1-ацетил-2- ( (цис-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		413,1

[0210]

[Таблица 1-23]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
133	N- (цис-1- (N,N-диметилглицил) -2- (( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		452, 2
134	N- (цис-1-ацетил-2- (( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		413, 1
135	N- (цис-2- (( (цис-4- (3,4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		403, 2
136	цис-2- (( (цис-4- (2,3-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) -N-этил-3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		474, 1
137	цис-N-этил-2- (( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) циклогексил) окси) метил) -3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		442, 1
138	N- (цис-2- (( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) -1- (1Н-пиразол-1-илацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		475, 1

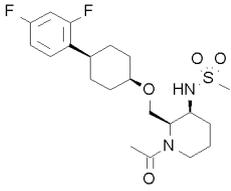
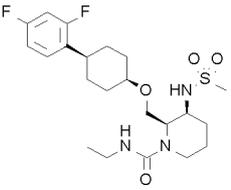
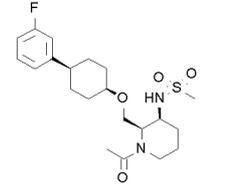
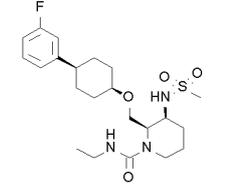
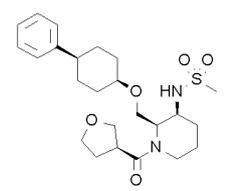
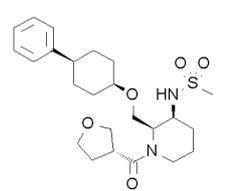
[0211]

[Таблица 1-24]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
139	N- (цис-1- (дифторацетил) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		443,2
140	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксамида		442,1
141	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (3,4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		445,1
142	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2,4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		403
143	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		369
144	цис-2- ( ( (цис-4- (3,4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) -N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1- карбоксамида		474,1

[0212]

[Таблица 1-25]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
145	N- (цис-1-ацетил-2- ( (цис-4- (2, 4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		445, 2
146	цис-2- ( (цис-4- (2, 4-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) -N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		474, 1
147	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( (цис-4- (3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		427, 2
148	(2R, 3S) -N-этил-2- ( (цис-4- (3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		456
149	N- (цис-2- ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) -1- ( (3S) -тетрагидрофуран-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		465, 1
150	N- (цис-2- ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) -1- ( (3R) -тетрагидрофуран-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		465, 1

[0213]

[Таблица 1-26]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
151	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		428, 1
152	N- (цис-1- (метилсульфонил) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперид ин-3-ил) метансульфонамид		443, 1
153	N- (цис-1-ацетил-2- ( (4- (циклопропилметокси) циклогексил) окс и) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		403, 2
154	метил-цис-2- ( ( (цис-4- (1-метил-1Н- пиразол-3- ил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1- карбоксилат		429, 3
155	трет-бутил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		465, 2
156	N-метил-N- (2- (цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперид ин-1-ил) -2-оксоэтил) ацетамид		480, 3

[0214]

[Таблица 1-27]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
157	N- (цис-2- ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) -1- (1,3-тиазол-2-илацетил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		492,2
158	N- (цис-1-ацетил-2- ( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		413,2
159	цис-N-этил-2- ( (цис-4- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		442,2
160	метил-цис-2- ( (1- (3-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		444,2
161	метил-цис-2- ( (1- (4-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		444,2
162	метил-цис-2- ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		444,2

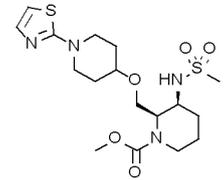
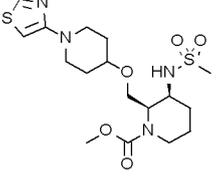
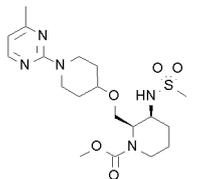
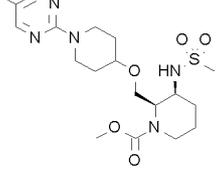
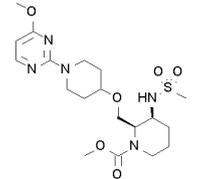
[0215]

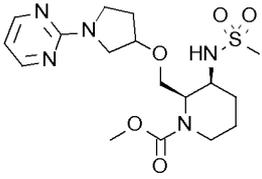
[Таблица 1-28]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
163	метил-цис-2-((1-(3,5-дифторфенил) пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		462,2
164	метил-цис-2-((1-(2-метоксифенил) пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		456,1
165	метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(2-(трифторметил)фенил) пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		494,2
166	метил-цис-2-((1-(3-хлорфенил) пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		460,3
167	метил-цис-2-((1-(2-хлорфенил) пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		460,2
168	метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		427,2

[0216]

[Таблица 1-29]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
169	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- (1,3-тиазол-2- ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		433,1
170	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- (1,3-тиазол-4- ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		433,1
171	метил-цис-2- ( (1- (4- метилпиримидин-2-ил) пиперидин- 4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперид ин-1-карбоксилат гидрохлорид		442,2
172	метил-цис-2- ( (1- (5- метилпиримидин-2-ил) пиперидин- 4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперид ин-1-карбоксилат гидрохлорид		442,2
173	метил-цис-2- ( (1- (4- метоксипиримидин-2- ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) - 3- ( (метилсульфонил) амино) пиперид ин-1-карбоксилат гидрохлорид		458,2

174	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- (пиримидин-2- ил) пирролидин-3- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат	 <chem>COC(=O)N1CCN(C1)C(C2CCN(C2)OC3CCN4C=CN=C4N3)S(=O)(=O)C</chem>	414,2
-----	---	--	-------

[0217]

[Таблица 1-30]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
175	N- (цис-1-ацетил-2-((4-(дифторметил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		383,1
176	N- (цис-1-((1-гидроксициклопропил) карбонил) -2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		451,1
177	N- (цис-2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) -1-пирувоилпиперидин-3-ил) метансульфонамид		435,1
178	метил-цис-2-((4-метил-1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3-(метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорид		442,2
179	цис-N- (цианометил) -3-((метилсульфонил) амино) -2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		447,1
180	N- ((2R,3S)-1-(цианоацетил) -2-((цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		432,1

[0218]

[Таблица 1-31]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
181	N-((2R,3S)-1-((метилсульфонил)ацетил)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		485,1
182	N-((2R,3S)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)-1-пропионилпиперидин-3-ил)метансульфонамид		423,2
183	N-((2R,3S)-1-(((2R)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)карбонил)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		479,2
184	N-((2R,3S)-1-(((2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)карбонил)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		479,2
185	N-((2R,3S)-1-гликолоил-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		425,1
186	метил-цис-2-(((1-(2,6-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		494

[0219]

[Таблица 1-32]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
187	N-((2R,3S)-1-((1-цианоциклопропил)карбонил)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		460,3
188	N-((2R,3S)-1-((2S)-2-гидроксипропаноил)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		439,2
189	N-(цис-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		453,2
190	метил-цис-2-(((1-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		461,2
191	метил-d3 (2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		428,3
192	цис-N-этил-2-(((цис-3-(4-метилфенил)циклобутил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		424,2

[0220]

[Таблица 1-33]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
193	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- (( (цис-3- фенилциклобутил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		407,2
194	метил-цис-3- ((метилсульфонил) амино) -2- (( (цис-3- фенилциклобутил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		395,1
195	цис-N-этил-2- (((1-(2- фторфенил) пиперидин-4- ил) окси) метил) -3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		457,2
196	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- (( (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		438,2
197	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- (( (цис-4- метилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		371,2
198	N- (цис-1-ацетил-2- (( (цис-4- (2,5- дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		445,3

[0221]

[Таблица 1-34]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
199	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- фенилпиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		426, 2
200	метил- (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (3- фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин- 1-карбоксилат		441
201	N- (цис-2- ( ( (1- (2- хлорфенил) пиперидин-4- ил) окси) метил) -1- (циклопропилкарбонил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		470, 3
202	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (1- (5-фторпиримидин-2- ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		456, 2
203	метил-цис-2- ( ( (цис-3- (4- метилфенил) циклобутил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин- 1-карбоксилат		409, 1
204	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин- 3-ил) метансульфонамид		477, 2

[0222]

[Таблица 1-35]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
205	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		435, 2
206	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-3- (4-метилфенил) циклобутил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		395, 3
207	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		506, 2
208	N- (цис-1- (циклогексилкарбонил) -2- ( ( (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		480, 3
209	N- (цис-2- ( ( (1- (2-хлор-3-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (циклопропилкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		488, 1
210	N- (цис-1- ( (4, 4-диметилциклогексил) карбонил) -2- ( ( (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		508, 3

[0223]

[Таблица 1-36]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
211	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ((3,3-дифтор-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		474, 2
212	N- (цис-2- ((1- (2-хлор-5-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (циклопропилкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		488, 1
213	N- ((2R, 3S) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ((цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		471, 2
214	N- ((2R, 3S) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ((цис-4- (2,5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		471, 2
215	метил- (2R, 3S) -2- ((цис-4- (2,6-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) -3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		461, 3
216	N- (цис-1-ацетил-2- ((4-фтор-4- (3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		445, 2

[0224]

[Таблица 1-37]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
217	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		445, 2
218	N-(цис-2-(((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-1-гликолоилпиперидин-3-ил)метансульфонамид		444, 2
219	N-(цис-2-(((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-1-пропионилпиперидин-3-ил)метансульфонамид		442, 2
220	N-(цис-1-(((1-фторциклопропил)карбонил)-2-(((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		472, 2
221	N-(цис-1-(((1S, 2S)-2-фторциклопропил)карбонил)-2-(((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		472, 2
222	N-(цис-1-(((1R, 2S)-2-фторциклопропил)карбонил)-2-(((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		472, 2

[0225]

[Таблица 1-38]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
223	N- (цис-1- (циклобутилкарбонил) -2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		468,2
224	N- (цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- изобутирилпиперидин-3-ил) метансульфонамид		456,3
225	N- (цис-1- ((2,2-дифторциклопропил) карбонил) -2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		490,2
226	N- (цис-1- (циклопропилацетил) -2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		468,2
227	N- (цис-1-бутирил-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		456,2
228	этил-цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		458,2

[0226]

[Таблица 1-39]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
229	N- (цис-1- (циклопентилкарбонил) -2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		482, 2
230	N- (цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (3-метилбутаноил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		470, 2
231	N- (цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		498, 2
232	N- (цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (3-гидроксипропаноил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		458, 2
233	N- (цис-2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- ((3-оксоциклобутил) карбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		482, 2
234	N- (цис-1- (3, 3-диметилбутаноил) -2- ((1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		484, 3

[0227]

[Таблица 1-40]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
235	N- (цис-2- ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -1- (оксетан-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		470, 2
236	N- (цис-1- (циклогексилкарбонил) -2- ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		496, 3
237	изопропил-цис-2- ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		472, 2
238	N- (цис-1- ( (4, 4-дифторциклогексил) карбонил) -2- ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		532, 3
239	N- ( (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (2, 3, 5-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		421, 2
240	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		427, 1

[0228]

[Таблица 1-41]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
241	метил- (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -2- ( ( (цис-4- (3, 5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил ) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		459, 1
242	N- ( (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (цис-4- (3, 5-дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		469, 1
243	N- ( (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (2, 3, 5-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		463, 1
244	метил- (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (2, 3, 5-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		477, 1
245	N- ( (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (цис-4- (2, 3, 5-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		489, 1
246	N- ( (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (1- (2-фторфенил) пиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		454, 2

[0229]

[Таблица 1-42]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
247	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ((1-фенилпиперидин-4-ил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		436,2
248	цис-N-этил-3- ((метилсульфонил) амино) -2- (( (цис-3- (4- (трифторметил) фенил) циклобутил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		478,2
249	цис-N-этил-3- ((метилсульфонил) амино) -2- (( (цис-4- (2- (трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		506,2
250	N- ((2R, 3S) -1- (циклопропилкарбонил) -2- (( (цис-4- (2, 3- дифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		471,2
251	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- (( (4- (пиридин-2-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		436,2
252	N- (цис-1-ацетил-2- (( (цис-4- (3- цианофенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		434,1



[0231]

[Таблица 1-44]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
259	изопропил-цис-2-((1-(1,3-бензотиазол-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил)-3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		511,2
260	N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		385,1
261	изопропил-цис-2-((1-(изохинолин-1-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил)-3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		505,2
262	N-(цис-2-((цис-4-(2-цианофенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		392,2
263	цис-2-((цис-4-(2-цианофенил) циклогексил) окси) метил)-N-этил-3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		463,1
264	изопропил-(2R,3S)-2-((цис-4-(3-фторфенил) циклогексил) окси) метил)-3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		471,2

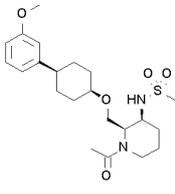
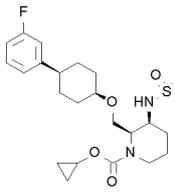
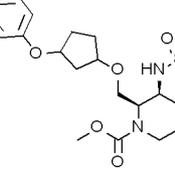
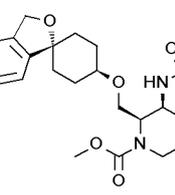
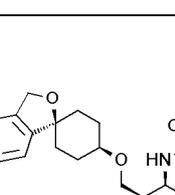
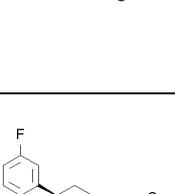
[0232]

[Таблица 1-45]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
265	метил-цис-2-(( (цис-4-(2-цианофенил) циклогексил) окси) метил) -3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		450, 1
266	цис-2-(( (цис-3-бензилциклобутил) окси) метил) -N-этил-3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		424, 2
267	метил-(2R, 3S)-2-(( (цис-4-(2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		443, 3
268	N-((2R, 3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(( (цис-4-(2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		453, 2
269	N-(цис-2-(( (цис-4-(3-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		397, 2
270	метил-цис-2-(( (цис-4-(3-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		455, 2

[0233]

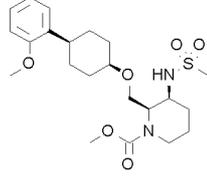
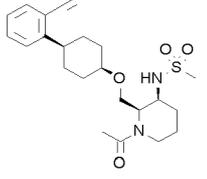
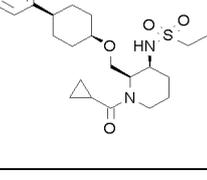
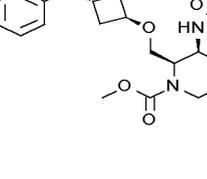
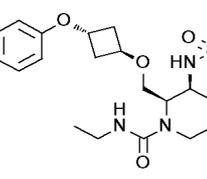
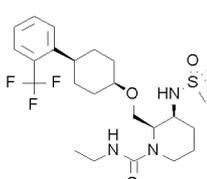
[Таблица 1-46]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
271	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (3-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		439, 2
272	циклопропил- (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		469, 2
273	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (3-феноксикаклопентил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		427, 1
274	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (1r, 4'r) -3H-спиро [2-бензофуран-1, 1'-циклогексан] -4'-илокси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		453, 1
275	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (1s, 4's) -3H-спиро [2-бензофуран-1, 1'-циклогексан] -4'-илокси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		453, 1
276	2, 2, 2-трифторэтил- (2R, 3S) -2- ( ( (цис-4- (3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-		509, 2

	1-карбоксилат		
--	---------------	--	--

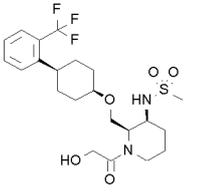
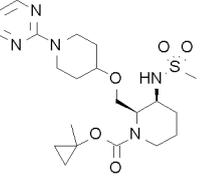
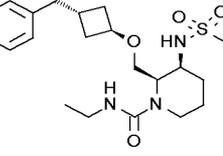
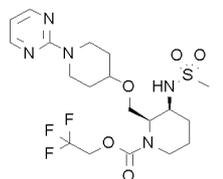
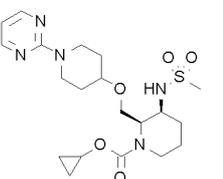
[0234]

[Таблица 1-47]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
277	метил-(2R, 3S)-2-(( (цис-4-(2-метоксифенил) циклогексил) окси) метил)-3-(( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		455, 2
278	N-(цис-1-ацетил-2-(( (цис-4-(2-цианофенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		434, 1
279	N-(цис-1-(циклопропилкарбонил)-2-(( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) этансульфонамид		449, 2
280	метил-цис-3-(( (метилсульфонил) амино) -2-(( (транс-3-феноксциклобутил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		411, 1
281	цис-N-этил-3-(( (метилсульфонил) амино) -2-(( (транс-3-феноксциклобутил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамида		426, 1
282	(2R, 3S)-N-этил-3-(( (метилсульфонил) амино) -2-(( (цис-4-(2-(трифторметил) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамида		506, 2

[0235]

[Таблица 1-48]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
283	N-((2R,3S)-1-гликолоил-2-((цис-4-(2-(трифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		493,2
284	1-метилциклопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		468,2
285	цис-2-((транс-3-бензилциклобутил)окси)метил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		424,2
286	2,2,2-трифторэтил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		496,1
287	циклопропил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		454,2
288	2,2,2-трифторэтил-цис-2-((1-(2-фторфенил)пиперидин-4-ил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		512,2

[0236]

[Таблица 1-49]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
289	2,2,2-трифторэтил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (1- фенилпиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		494,2
290	циклопропил-цис-2- ( (1- (2- фторфенил) пиперидин-4- ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин- 1-карбоксилат		470,2
291	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( ( цис-4- (2- метоксифенил) циклогексил) окси) мети л) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		439,2
292	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		451,1
293	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		493,2
294	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3- ил) метансульфонамид		519,2

[0237]

[Таблица 1-50]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
295	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (2- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		522, 2
296	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		451, 1
297	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		493, 2
298	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		507, 2
299	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		519, 1
300	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( ( (цис-4- (3- (трифторметокси) фенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		522, 2

[0238]

[Таблица 1-51]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
301	метил-цис-3-((этилсульфонил)амино)-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		439,2
302	метил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((3-феноксипентил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		427,2
303	этил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		439,2
304	N-((2R,3S)-1-(циклопропилкарбонил)-2-(((цис-4-(3-метоксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		465,2
305	2,2,2-трифторэтил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		496,2
306	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)-1-(3,3,3-трифторпропаноил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		477,2

[0239]

[Таблица 1-52]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
307	изопропил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (цис-3- фенилциклобутил) окси) метил) пипери- дин-1-карбоксилат		425, 2
308	N- (цис-1- (циклопропилацетил) -2- ( (цис-3- фенилциклобутил) окси) метил) пипери- дин-3-ил) метансульфонамид		421, 2
309	метил- (2R, 3S) -3- ( (диметилсульфамоил) амино) -2- ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		454, 2
310	диамид N'- ( (2R, 3S) -1- (циклопропилкарбонил) -2- ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пипер- идин-3-ил) -N, N-диметилсерной кислоты		464, 2
311	N- (цис-2- ( (цис-4- (2- этилфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		395, 3
312	N- ( (2R, 3S) -1-ацетил-2- ( (цис-4- (2- этилфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		437, 2

[0240]

[Таблица 1-53]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
313	1,1,1-трифторпропан-2-ил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		510,1
314	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-цис-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		564,1
315	2,2,2-трифторэтил-цис-3-((диметилсульфамоил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		525,2
316	1,1,1-трифторпропан-2-ил-цис-3-((диметилсульфамоил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		539,2
317	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-3-феноксциклобутил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксамид		426,1
318	N-((2R,3S)-2-(((цис-4-(2-метилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		381,2

[0241]

[Таблица 1-54]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
319	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2-метилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		423,2
320	N-((2R,3S)-2-((цис-4-(2-(дифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		417,1
321	N-(цис-1-ацетил-2-((цис-4-(2,6-диметилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		437,2
322	метил-цис-2-((цис-4-(2-(дифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		473,1
323	N-((2R,3S)-1-ацетил-2-((цис-4-(2-(дифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		459,2
324	метил-(2R,3S)-2-((цис-4-(2-(дифторметил)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		473,1

[0242]

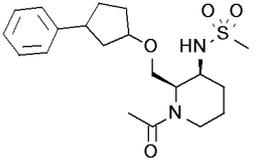
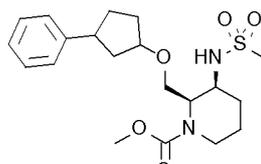
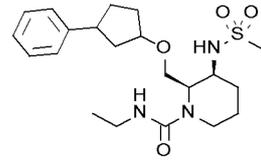
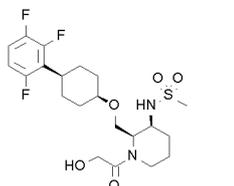
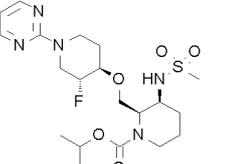
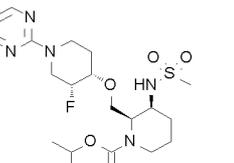
[Таблица 1-55]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
325	N- (цис-2- ( ( (4- (3, 5-дифторфенил) -4-фторциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		421, 2
326	N- (цис-2- ( ( (цис-4- (пиримидин-2-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		369, 1
327	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (4- (3, 5-дифторфенил) -4-фторциклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		489, 2
328	N- (цис-1- (циклопропилкарбонил) -2- ( ( (цис-4- (пиримидин-2-ил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		437, 2
329	изопропил-цис-2- ( ( (цис-2-метил-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		470, 2
330	изопропил-цис-2- ( ( (транс-2-метил-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		470, 2



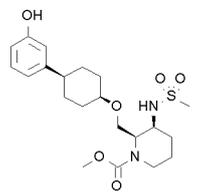
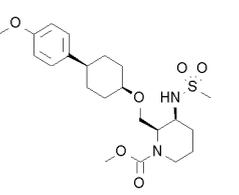
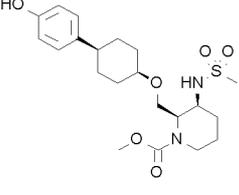
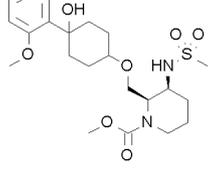
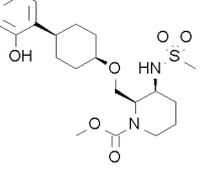
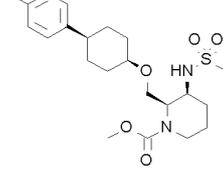
[0244]

[Таблица 1-57]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
337	N- (цис-1-ацетил-2- ( (3-фенилциклопентил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		395, 3
338	метил-цис-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (3-фенилциклопентил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксилат		411, 2
339	цис-N-этил-3- ( (метилсульфонил) амино) -2- ( (3-фенилциклопентил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамида		424, 1
340	N- ( (2R, 3S) -1-гликолоил-2- ( (цис-4- (2, 3, 6-трифторфенил) циклогексил) окси) метил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		479, 2
341	изопропил-цис-2- ( ( (транс-3-фтор-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		474, 2
342	изопропил-цис-2- ( ( (цис-3-фтор-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) окси) метил) -3- ( (метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		474, 2

[0245]

[Таблица 1-58]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
343	метил-цис-2-(( (цис-4-(3-гидроксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		441, 2
344	метил-цис-2-(( (цис-4-(4-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		455, 2
345	метил-цис-2-(( (цис-4-(4-гидроксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		439, 0
346	метил-цис-2-(( (4-гидрокси-4-(2-метоксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		469, 1
347	метил-цис-2-(( (цис-4-(2-гидроксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		439, 2
348	метил-(2R,3S)-2-(( (цис-4-(4-гидроксифенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксилат		439, 1

[0246]

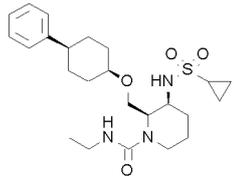
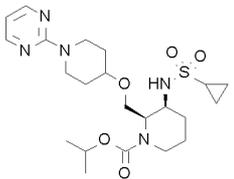
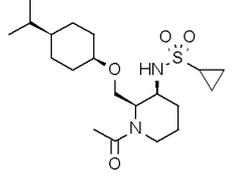
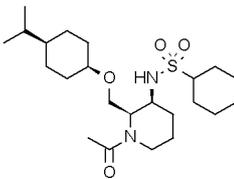
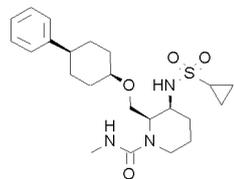
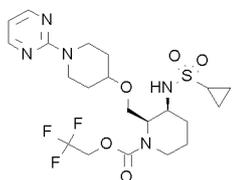
[Таблица 1-59]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
349	метил-цис-2-((1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-илокси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат		405,1
350	цис-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((1S,2S)-2-феноксциклопентил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксамид		438,0
351	цис-2-(((3S)-1-бензоилпирролидин-3-ил)окси)метил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		453,3
352	цис-2-(((3R)-1-бензоилпирролидин-3-ил)окси)метил)-N-этил-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид		451,0
353	N-(цис-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)циклопропансульфонамид		393,2
354	N-(цис-1-ацетил-2-((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)циклопропансульфонамид		435,1

[0247]

[Таблица 1-60]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
---------	----------------	-----------	----

355	цис-3- ( (циклопропилсульфонил) амино) - N-этил-2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пип еридин-1-карбоксамид		464,1
356	изопропил-цис-3- ( (циклопропилсульфонил) амино) - 2- ( ( (1- (пиримидин-2- ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		482,2
357	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил ) пиперидин-3- ил) циклопропансульфонамид		401,1
358	N- (цис-1-ацетил-2- ( ( (цис-4- изопропилциклогексил) окси) метил ) пиперидин-3- ил) циклогексансульфонамид		443,2
359	цис-3- ( (циклопропилсульфонил) амино) - N-метил-2- ( ( (цис-4- фенилциклогексил) окси) метил) пип еридин-1-карбоксамид		450,1
360	2,2,2-трифторэтил-цис-3- ( (циклопропилсульфонил) амино) - 2- ( ( (1- (пиримидин-2- ил) пиперидин-4- ил) окси) метил) пиперидин-1- карбоксилат		522,2

[0248]

[Таблица 1-61]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
361	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		590,2
362	1,1,1-трифторпропан-2-ил-цис-3-((циклопропилсульфонил)амино)-2-(((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		536,3
363	N-(1-ацетил-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)(2,3,4,5,6-d5)пиперидин-3-ил)метансульфонамид		380,2
364	этил-3-((этилсульфонил)амино)-2-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		417,2
365	этил-3-((этилсульфонил)амино)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат		391,2
366	N-(1-ацетил-2-((цис-4-трет-бутилциклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)этансульфонамид		403,1

[0249]

[Таблица 1-62]

Пр. No.	Название IUPAC	Структура	MS
367	N-(2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		431,2
368	N-(2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -1-(оксетан-3-илкарбонил) пиперидин-3-ил) метансульфонамид		417,1
369	N-этил-2-(( (цис-4-изопропилциклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		404,2
370	N-этил-3-((метилсульфонил) амино) -2-(( (цис-4-фенилциклогексил) окси) метил) пиперидин-1-карбоксамид		438,2
371	транс-N-этил-2-(( (цис-4-(3-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		456,0
372	транс-N-этил-2-(( (цис-4-(2-фторфенил) циклогексил) окси) метил) -3-((метилсульфонил) амино) пиперидин-1-карбоксамид		456,1

[0250]

Экспериментальный пример 1: Получение клетки, стабильно экспрессирующей рецептор орексина 2 типа человека

Для получения клеточного клона, стабильно экспрессирующего рецептор орексина 2 типа человека, кДНК рецептор орексина 2 типа человека встраивали в плазмидный вектор pсDNA3.1(+) (Invitrogen), и плазмидную ДНК для экспрессии рецептор орексина 2 типа человека (pсDNA3.1(+)/hOX2R) клонировали. Плазмидную ДНК вводили в клетку CHO-dhfr способом электропорации, и клеточный клон с экспрессией рецептора орексина 2 типа человека получали путем метода серийных разведений с использованием лекарственной устойчивости к G418 в качестве селективного маркера.

[0251]

Экспериментальный пример 2-1: Измерение активности агониста рецептора орексина 2 типа

Клетки китайского хомячка (CHO) dhfr, принудительно экспрессирующие рецептор человеческого орексина типа 2 (hOX2R), высевали в каждую лунку черного планшета с прозрачным дном (384 лунки) (Becton, Dickinson and Company) на 10000 клеток и культивировали в течение 16 часов в среде MEM-альфа (Nikken-Bio Co., Ltd.), содержащей 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 0,5 г/мл G418 (все выше Invitrogen) и 10% фетальной телячьей сыворотки (Thermo), в условиях 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. После удаления среды, добавляли 30 мкл аналитического буфера 1 (0,1% бычьего сывороточного альбумина (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,25 мМ пробенецида, 10% B2-Quencher, 2,5 мкг/мл Fluo-4AM, 10 мМ HEPES (DOJINDO)), и клетки инкубировали в течение 60 мин в условиях 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Тестируемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде до 10 мМ и затем разбавляли аналитическим буфером 2 (20 мМ HEPES, сбалансированный солевой раствор Хенкса (Invitrogen), 0,1% бычий сывороточный альбумин). Для реакции добавляли раствор тестируемого соединения (10 мкл) с использованием спектрофотометра для чтения планшетов для визуализации флуоресценции TETRA (FLIPR TETRA, производства Molecular Devices), измеряли значение флуоресценции (длина волны возбуждения 488 нм, длина волны измерения 570 нм) каждой лунки каждую секунду в течение 1 мин и активность агониста определяли с использованием площади флуоресцентных значений в качестве

индикатора внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Агонистическую активность тестируемого соединения рассчитывали исходя из того, что значение флуоресценции лунки, с добавлением только буфера для разведения, составляло 0%, а значение флуоресценции лунки, с добавлением 10 нМ буфера с орексином В человека (PEPTIDE INSTITUTE, INC.), составляло 100%. Значения агонистической активности  $EC_{50}$  и  $E_{max}$  каждого соединения показаны ниже. Как используется здесь,  $E_{max}$  указывает значение при концентрации 30 мкМ, когда орексин В превращается в полный агонист (максимальное значение агонистической активности:100%). Как видно из результатов, было показано, что соединение по настоящему изобретению обладает агонистической активностью в отношении hOX2R.

[0252]

Таблица [2-1]

Пр. №.	ЕС <sub>50</sub> (НМ)	Еmax (%)
2	1.9	99
3	540	96
4	44	106
5	2.2	98
7	250	100
8	5.6	96
10	220	113
11	2.0	114
13	130	115
14	6.6	105
15	280	105
16	0.84	99
18	520	96
19	12	102
20	3.4	100
21	200	108
22	5.3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7.9	94
27	310	108
28	2.7	96
29	17	104
30	0.11	113
31	0.66	95
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93

Пр. №.	ЕС <sub>50</sub> (НМ)	Еmax (%)
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4.5	108
98	2.9	107
99	13	112
100	2.2	112
101	2.3	115
102	1.2	101
103	170	98
104	2.2	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94
113	59	93
114	3500	79
115	770	97
117	0.12	91
118	4.6	105
119	30	107
120	61	96

[0253]

Таблица [2-2]

Пр. №.	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
121	8.8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
136	0.22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1.0	104
145	810	106
146	2.5	100
147	10	100
148	0.053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0.31	100
180	17	106
181	240	89
182	2.3	92
183	40	94
184	9.3	93
185	21	98
186	3300	86

Пр. №.	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2.9	107
192	150	108
193	300	88
194	2400	81
195	250	102
196	30	104
197	100	90
198	56	92
200	2.2	95
201	2000	92
202	19	97
204	710	102
207	26	110
208	940	93
209	1900	89
210	3600	86
211	1100	94
212	2200	89
213	0.44	102
214	1.5	105
215	2.5	105
216	210	105
217	13	110
219	3000	91
221	1600	96
222	2100	102
223	1100	110
224	1700	90
225	1000	98
226	2200	86
227	2400	102
228	2100	89
229	1500	85
230	2600	80
233	5000	83
236	1800	86
237	490	90
238	2100	91
239	280	102

[0254]

Таблица [2-3]

Пр. №.	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
240	24	107
241	1.2	97
242	0.88	99
243	17	97
244	2.6	97
245	2.0	97
246	730	113
247	960	102
249	0.61	99
250	1.7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8.1	102
257	2.6	97
258	0.72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91
265	2300	94
266	3700	95
267	3.4	94
268	1.5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2.9	95
279	5.2	97
281	3300	81
282	0.55	93
283	8.9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
291	26	98
293	540	78

Пр. №.	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
294	130	95
295	4.2	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9.7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3.1	106
310	2.2	101
311	3200	98
312	32	98
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8.0	95
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6.1	101
337	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2.5	109
341	13	103
342	30	104

[0255]

Экспериментальный пример 2-2: Измерение активности агониста рецептора орексина типа 2

Клетки CHO, принудительно экспрессирующие рецептор человеческого OX2, высевали в каждую лунку 384-луночного черного планшета с прозрачным дном (BD Falcon) при 7500 клеток/лунку и культивировали в течение одного дня в 5% CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37°C. После удаления среды в планшете для клеток, аналитический буфер А, содержащий индикатор кальция (HBSS (Life Technologies), 20 мМ

HEPES (Life Technologies), 0,1% BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 мкг/мл Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 мМ пробенецида (DOJINDO Chemical)) добавляли при 30 мкл/лунку. Планшет выдерживали в течение 30 мин в 5% CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37°C, и далее выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Тестируемое соединение, полученное путем разбавления аналитическим буфером В (HBSS, 20 мМ HEPES, 0,1% BSA), добавляли при 10 мкл/лунку и значение флуоресценции измеряли с помощью FDSSμCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) каждую секунду в течение 1 мин, а затем каждые две секунды в течение 1 мин 40 сек. Активность (%) тестируемого соединения рассчитывали с учетом того, что изменение значения флуоресценции при добавлении DMSO вместо тестируемого соединения составляло 0% ингибирования и изменение значения флуоресценции при добавлении ОХ-А при конечной концентрации 10 нМ составляло 100% ингибирования.

[0256]

[Таблица 2-4]

Пр. No.	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9.5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0.44	108
356	21	98
357	84	101
359	1.1	97
360	210	98
362	390	95

[0257]

Экспериментальный пример 3: Измерение локомоторной активности у мышей

Повышенная локомоторная активность является одним из показателей реакции активации вместе с увеличением времени бодрствования, увеличением температуры тела, повышением параметров сердечно-сосудистой системы и т.п. В этом экспериментальном примере реакцию активации, эффективную для

лечения нарколепсии, оценивали путем измерения локомоторной активности мыши. Самцов мышей C57BL/6J (6-10 недельного возраста, Япония CLEA) использовали для измерения локомоторной активности (8 мышей в каждой группе), инфракрасные лучи иррадиировали из верхней части клетки, и было использовано устройство измерения локомоторной активности (MDC система - Neurosciences Idea), способное количественно подсчитывать количество раз, когда мыши проходили через исходящие лучи. Конкретно, мышей помещали в клетку устройства и акклиматизировали в течение 4 часов или дольше, и тестируемое соединение вводили внутривбрюшинно (доза: 30 мг/кг массы тела). Локомоторную активность измеряли на 2 ч после введения. В группе с тестируемым соединением раствор, полученный растворением тестируемого соединения в растворителе (композиция: 10% DMSO, 10% Cremophor EL (торговое название), 20% полиэтиленгликоль 400 (20% PEG400, 60% H<sub>2</sub>O)) вводили мышам. С другой стороны, в контрольной группе мышам вводили только вышеупомянутый растворитель, не содержащий тестируемого соединения.

Результаты показаны в таблице 3 ниже.

[0258]

Таблица 3

тестируемое соединение	контрольная группа	Пример 2	Пример 5	Пример 340
локомоторная активность (колич.) (среднее±S.E.M., n=8)	372,00 ± 24,23	817,00 ± 67,88	1175,25 ± 61,97	979,25 ± 109,96

[0259]

Как видно из таблицы 3, соединение по настоящему изобретению повышает локомоторную активность мышей.

То есть, соединение по настоящему изобретению обладает пробуждающим эффектом, и как было показано, эффективно для лечения нарколепсии.

[0260]

Пример состава 1 (получение капсулы)

1) соединение примера 1	30 мг
2) кристаллическая целлюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
всего	60 мг

1), 2), 3) и 4) смешивали и заполняли желатиновую капсулу.

[0261]

Пример состава 2 (получение таблетки)

1) соединение примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) карбоксиметилцеллюлоза кальция	44 г
5) стеарат магния	1 г
1000 таблеток	140 г в целом

Общее количество 1), 2), 3) и 30 г 4) замешивали водой, сушили в вакууме и просеивали. Просеянный порошок смешивали с 14 г 4) и 1 г 5), и смесь штамповали таблетирующей машиной. Таким образом, получали 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 на таблетку.

Промышленная применимость

[0262]

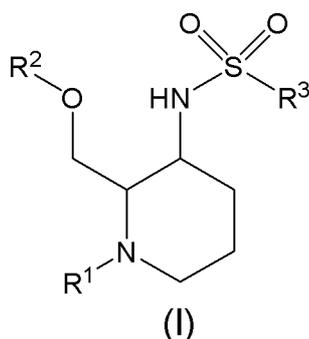
Соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина типа 2 и является полезным в качестве профилактического или терапевтического средства при нарколепсии.

[0263]

Настоящая заявка основана на заявке на патент No. 2016-019834, поданной в Японии, содержание которой полностью включено в настоящее описание.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение, представленное формулой:



где

$R^1$  представляет собой ацильную группу или атом водорода;

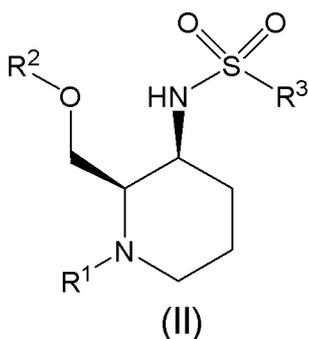
$R^2$  представляет собой необязательно замещенную 3-6-членную насыщенную циклическую группу; и

$R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу, моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу или  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу,

или его соль.

2. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соль.

3. Соединение по п.1, которое представлено формулой:



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют значения как определено в п.1, или его соль.

4. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой ацильную группу, или его соль.

5. Соединение по п.1, где  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, замещенную одной необязательно замещенной фенильной группой, или его соль.

6. Соединение по п.1, где  $R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкильную группу, или его соль.

7. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу,
- (3) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу,
- (4) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу,
- (5) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу,
- (6) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу,
- (7) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу,
- (8) необязательно замещенную 5-14-членную ароматическую гетероциклическую карбонильную группу,
- (9) необязательно замещенную 3-14-членную неароматическую гетероциклическую карбонильную группу,
- (10) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу,
- (11) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу,
- (12) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу,
- (13) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,
- (14) необязательно замещенную  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу,
- (15) необязательно замещенную  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу,
- (16) необязательно замещенную гетероциклическую сульфонильную группу,
- (17) необязательно замещенную моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамоильную группу или
- (18) необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или 3-6-

членную насыщенную моноциклическую неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

- (1) дейтерия,
- (2) атома галогена,
- (3) гидроксигруппы,
- (4) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы,
- (5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,
- (6) необязательно замещенной  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,
- (7) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арильной группы,
- (8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы,
- (9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,
- (10) необязательно замещенной 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и

- (11) необязательно замещенной  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы;

и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы, или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соль.

8. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2)  $C_{1-6}$  алкил-карбонильную группу, необязательно замещенную 1-7 заместителями, выбранными из
  - (i) атома галогена, (ii) цианогруппы, (iii) гидроксигруппы, (iv)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы, (v)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, (vi)  $C_{6-14}$  арильной группы, (vii)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы, (viii) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиримидинильной группы или пиридазинильной группы, каждая из которых необязательно замещена оксогруппой, (ix) пиразолилоксигруппы, необязательно замещенной 1-3  $C_{1-6}$  алкильными группами, (x)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы, (xi)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы, (xii)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилоксигруппы, (xiii)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы, (xiv) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппы, (xv)  $C_{1-6}$  алкилкарбониламиногруппы и (xvi) ( $C_{1-6}$  алкил) ( $C_{1-6}$  алкил-карбонил) аминогруппы,

(3)  $C_{3-10}$  циклоалкилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы, оксогруппы и  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(4)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-6 заместителями, выбранными из дейтерия, атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкилоксикарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(6)  $C_{6-14}$  арилкарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(7)  $C_{6-14}$  арилоксикарбонильную группу,

(8) фурилкарбонильную группу, тиенилкарбонильную группу, пиразолилкарбонильную группу, изоксазолилкарбонильную группу или пиридилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(9) азетидинилкарбонильную группу, оксетанилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, тетрагидрофуранилкарбонильную группу, тетрагидропиранилкарбонильную группу или морфолинилкарбонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_{1-6}$  алкилкарбонильной группы,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонильной группы и  $C_{1-6}$  алкилсульфонильной группы,

(10) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамоильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы, гидроксигруппы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы,

(11) моно- или ди- $C_{3-10}$  циклоалкилкарбамоильную группу,

(12) моно- или ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоильную группу,

(13)  $C_{1-6}$  алкилсульфонильную группу,

(14)  $C_{3-10}$  циклоалкилсульфонильную группу,

(15)  $C_{6-14}$  арилсульфонильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена,

(16) тиенилсульфонильную группу, пиразолилсульфонильную группу, имидазолилсульфонильную группу, пиридилсульфонильную

группу или дигидрохроменилсульфонильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкильной группы,

(17) моно- или ди- $C_{1-6}$  алкилсульфамонильную группу или

(18)  $C_{1-6}$  алкилкарбонилкарбонильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу или диоксанильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из

(1) дейтерия,

(2) атома галогена,

(3) гидроксигруппы,

(4)  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и  $C_{6-14}$  арильной группы,

(5)  $C_{3-10}$  циклоалкильной группы,

(6)  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной  $C_{3-10}$  циклоалкильной группой,

(7)  $C_{6-14}$  арильной группы, необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, цианогруппы,  $C_{1-6}$  алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и гидроксигруппы,

(8)  $C_{6-14}$  арилоксигруппы,

(9) три- $C_{1-6}$  алкилсилилоксигруппы,

(10) пиразолильной группы, тиазолильной группы, пиридиальной группы, пиримидинильной группы, хиназолинильной группы, бензотиазолильной группы или изохинолинильной группы, каждая из которых необязательно замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена,  $C_{1-6}$  алкильной группы и  $C_{1-6}$  алкоксигруппы, и

(11)  $C_{6-14}$  арилкарбонильной группы; и

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или моно- или ди- $C_{1-6}$  алкиламиногруппу, или его соль.

9. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой

(1) атом водорода,

(2)  $C_{1-6}$  алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную

гидроксигруппой,

- (3) циклопропанкарбонильную группу,
- (4) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу или
- (5) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой

(А) циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (1) C<sub>1-6</sub> алкильной группы и
- (2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3

заместителями, выбранными из атома галогена, C<sub>1-6</sub> алкильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена, и C<sub>1-6</sub> алкоксигруппы или

(В) пиперидинильную группу, необязательно замещенную 1-3 пиримидинильными группами; и

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу или ди-C<sub>1-6</sub> алкиламиногруппу, или его соль.

10. Соединение по п. 1, где R<sup>1</sup> представляет собой

(1) C<sub>1-6</sub> алкилкарбонильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой,

- (2) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильную группу или
- (3) моно- или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамоильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой циклогексильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из

- (1) C<sub>1-6</sub> алкильной группы и
- (2) фенильной группы, необязательно замещенной 1-3 атомами

галогена; и

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкильную группу, или его соль.

11. Метил-(2R, 3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат или его соль.

12. N-((2R, 3S)-1-гликолоил-2-(((цис-4-(2, 3, 6-трифторфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид или его соль.

13. (2R, 3S)-N-этил-2-(((цис-4-изопропилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфонил)амино)пиперидин-1-карбоксамид или его соль.

14. Лекарственное средство, содержащее соединение по п.1 или его соль.

15. Лекарственное средство по п. 14, которое представляет собой агонист рецептора орексина 2 типа.

16. Лекарственное средство по п. 14, которое является профилактическим или терапевтическим средством для лечения нарколепсии.

17. Соединение по п. 1 или его соль для применения в профилактике или лечении нарколепсии.

18. Способ активации рецептора орексина 2 типа у млекопитающего, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или его соли млекопитающему.

19. Способ профилактики или лечения нарколепсии у млекопитающего, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или его соли млекопитающему.

20. Применение соединения по п.1 или его соли для получения профилактического или терапевтического средства для лечения нарколепсии.

# ФИГ. 1

Порошковая рентгеновская дифракция

