

Винахід стосується похідних піперидину, що мають фармацевтичну активність, способів приготування таких похідних, фармацевтичних композицій, що включають такі похідні, і використання таких похідних як активних терапевтичних агентів.

Фармацевтично активні похідні піперидину описано у WO99/38514, WO99/04794 і WOOO/35877.

Хемокини є хемотаксичними цитокинами, що вивільняються різними клітинами для залучення макрофагів, Т-клітин, еозинофілів, базофілів і нейрофілів до місць запалення, і також впливають на дозрівання клітин імунної системи. Хемокини грають важливу роль у імунних і запальних реакціях при різних хворобах і розладах, включаючи астму і алергічні захворювання, а також аутоімунні патології, наприклад, ревматоїдний артрит і атеросклероз. Ці малі секреторні молекули утворюють надродину протеїнів з 8-14 kDa, що характеризуються збереженою чотирицистеїновою структурою. Хемокинна надродина може бути розділена на дві головні групи, що мають характерні малюнки структури, а саме, родини Cys-X-Cys (C-X-C, або  $\alpha$ ) і Cys-Cys (C-C, або  $\beta$ ). Їх можна розпізнати за єдиною амінокислотою вставкою між NH-проксимальною парою цистеїнових залишків і схожістю послідовностей.

The C-X-C-хемокини включають декілька потужних хемоатрактантів і активаторів таких нейрофілів, як інтерлейкін-8 (IL-8) і нейрофілоактивуючий пептид 2 (NAP-2).

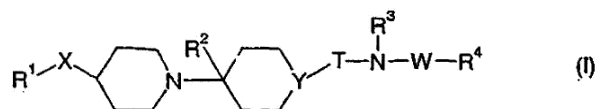
The C-C-хемокини включають потужні хемоатрактанти моноцитів і лімфоцитів, але не таких нейрофілів, як хемотаксичні моноцитові протеїни 1-3 (MCP-1, MCP-2 і MCP-3), RANTES (Регульовані при Активування, Нормальні Т-експресовані і Секреторні), еотаксин і запальні протеїни  $I\alpha$  і  $1\alpha$  (MIP-1 $\alpha$  і MIP-1 $\delta$ ) макрофага.

Дослідження показали, що медіаторами дії хемокинів є підродина приєднаних через G-протеїн рецепторів, серед яких є рецептор, позначений CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 і CXCR4. Ці рецептори є хорошими об'єктами для створення ліків, оскільки агент, що модулює ці рецептори, може бути використаний для лікування згаданих вище розладів і захворювань.

Гістамін є основним амін-2-(4-імідазоліл)-етиламіном, і утворюється з гістидину гістидиновою декарбоксилазою. Його знаходять у більшості тканин тіла, але у великих концентраціях він знаходиться у легенях, шкірі і шлунковокишковому тракті. На клітинному рівні запальні клітини, наприклад, мастоцити і базофіли накопичують значні кількості гістаміну. Виявлено, що дегрануляція мастоцитів і базофілів з подальшим вивільненням гістаміну є головним механізмом клінічних проявів процесу алергії. Гістамін діє на специфічні гістамінові приєднані через G-протеїн рецептори, яких існують три типи - H1, H2 і H3. Антагоністи гістаміну H1 утворюють найбільший клас медикаментів, що використовуються для лікування алергічних розладів, зокрема, риніту і кропивниці. Антагоністи H1 використовуються для контролю алергічної реакції, наприклад, через блокування дії гістаміну на капіляри венульних гладких м'язів, яке викликає зниження проникності судин, ексудації і набряку. Ці антагоністи також блокують дію гістаміну на рецептор H1 на волокна ноцицептивного нерва c-типу, що призводить до зменшення сверблячки і чхання.

Відомо, що вірусні інфекції викликають запалення легенів. Було показано експериментально, що звичайна застуда підвищує виділення еотаксину з слизом у проходах для повітря. Введення еотаксину у ніс може імітувати деякі ознаки і симптоми звичайної нежиті, [див., Greiff L et al Allergy (1999) 54(1') 1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals] і Kawaguchi M et al Int. Arch. Allergy Immunol. (2000) 122 S1 44 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection]]

Об'єктом винаходу є сполука формули (I):



де:

T - C(O) або S(O)<sub>2</sub>;

W - C(O) або S(O)<sub>2</sub>;

X - CH<sub>2</sub>, O або NH;

Y - CR<sup>5</sup> або N;

R<sup>1</sup> - як варіант, заміщений арил або, як варіант, заміщений гетероциклі;

R<sup>2</sup> - гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> - гідроген або, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>4</sup> - алкіл, циклоалкіл, як варіант, заміщений арил, як варіант, заміщений аралкіл або як варіант, заміщений гетероциклі;

R<sup>5</sup> - гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

де зазначені арильні і гетероциклічні компоненти, як варіант, заміщені: галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, S(O)<sub>p</sub>R<sup>25</sup>, OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, C(O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілом, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксиC<sub>1-6</sub>алкілом, алкокси, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкоксиC<sub>1-6</sub>алкоксил (бажано без утворення C<sub>1-6</sub>ацеталу), C<sub>1-6</sub>алкілтіогрупою, C<sub>2-6</sub>алкенілом, C<sub>2-6</sub>алкінілом, C<sub>3-10</sub>циклоалкілом (як варіант, заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілом або оксогрупою), метилендіоксидом, дифлуорметилендіоксидом, фенілом, фенілC<sub>1-4</sub>алкілом, феноксидом, фенілтіогрупою, фенілC<sub>1-4</sub>алкоксидом, гетероарил, гетероарилC<sub>1-4</sub>алкілом, гетероарилоксидом або гетероарилC<sub>1-4</sub>алкоксидом; де будь-який з безпосередньо зазначених фенільних і гетероарильних компонентів, як варіант, заміщено галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, ціаногрупою, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкоксидом, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHS(6)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), CF<sub>3</sub> або OCF<sub>3</sub>; p і q незалежно дорівнюють 0, 1 або 2;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, і R<sup>23</sup> - незалежно гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений галогеном, гідрокси або C<sub>3-10</sub>циклоалкілом), CH<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>алкеніл), феніл (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), N(C<sub>1-6M</sub> алкіл)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6M</sub> алкіл), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6M</sub> алкіл), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, ціаногрупою, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкоксидом, C(O)NH<sub>2</sub>,

C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкілом), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), CF<sub>3</sub> або OCF<sub>3</sub>) або гетероциклі (як варіант заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, ціаногрупою, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкоксил, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), CF<sub>3</sub> або OCF<sub>3</sub>),

у іншому варіанті NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> можуть незалежно утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, ацетидин, піролідин, піперидин азепін, 1,4-морфолін або 1,4-піперазін, останній, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкілом на дистальному нітрогені;

R<sup>25</sup>, R<sup>18</sup> і R<sup>24</sup> - незалежно C<sub>1-6</sub>алкіл (як варіант, заміщений галогеном, гідроксидом або C<sub>3-10</sub>циклоалкілом), CH<sub>2</sub>(C<sub>2-6</sub>алкеніл), фенілом (як варіант, заміщеним галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як було вказано вище для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup>), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup>), ціаногрупою, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкоксил, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як було вказано вище для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> вище), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), CF<sub>3</sub> або OCF<sub>3</sub>) або гетероциклі (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup>), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як було вказано вище для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup>), ціаногрупою, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкоксил, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як було вказано вище для R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHC(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), CF<sub>3</sub> або OCF<sub>3</sub>),

або і N-оксид або й фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Деякі сполуки винаходу можуть існувати у різних ізомерних формах (наприклад як наприклад, енантімери, діастереомери, геометричні ізомери або таутомери). Винахід включає всі такі ізомери і їх суміші у всіх пропорціях.

Придатними можуть бути кислотні-адитивні солі, наприклад, гідрохлорид, ди-гідрохлорид, гідробромід, фосфат, сульфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або р-толуолсульфонат. Такими солями можуть бути також солі металів, наприклад, лужних, наприклад, натрієва сіль.

Сполуки винаходу можуть існувати як сольвати (наприклад, гідрати) і винахід включає всі такі сольвати.

Галоген включає флуор, хлор, бром і йод.

Алкільні групи і компоненти (включаючи алкоксильні) є лінійними або розгалуженими і включають, наприклад, метил, етил, n-пропіл, 1-метилетил або 1,1-диметилетил.

Алкеніл є, наприклад, вінілом або алкілом.

Алкініл є, наприклад, пропаргілом.

Циклоалкіл є моно-, бі- або трициклічним і є, наприклад, циклопропілом, циклопентилом, циклогексилом, норборнілом або камфорілом. Циклоалкільне кільце є, як варіант, злитим з бензольним кільцем (наприклад, з утворенням бі-цикло[4,2,0]окта-1,3,5-триенілі або інданільної кільцевої системи).

Галогеноалкіл є, бажано, CF<sub>3</sub>. Галогеноалкоксил є, бажано OCF<sub>3</sub>.

Арил є, бажано, фенілом або нафтилом.

Арилалкіл є, бажано, арил(C<sub>1-4</sub>алкіл), наприклад, бензилом або 2-фенілет-1-ілом.

Гетероциклілом є ароматичне або неароматичне 5 або 6-членне кільце, як варіант, злите з одним або більше іншими кільцями, яке включає щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає нітроген, кисень і сульфур, або її N-оксидом, S-оксидом або S-діоксидом. Гетероциклілом є, наприклад, фурил, тіеніл (відомий також як тіофеніл), піроліл, 2,5-дигідропіроліл, тіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксаксазоліл, імідазоліл, піперидиніл, морфолініл, піридиніл (наприклад, у 6-оксо-1,6-дигідропіридинілі), піримідиніл, індолил, 2,3-дигідройндолил, бензо[b]фурил (відомий також як бензфурил), бенз[b]тіеніл (відомий також як бензтіеніл або бензтіофеніл), 2,3-дигідробенз[b]тіеніл (наприклад у 1-діоксо-2,3-дигідробенз[b]тіенілі), індазоліл, бензімідазоліл, бензтриазоліл, бензоксазоліл бензтіазоліл (наприклад, у 1H-бензтіазол-2-он-ілі), 2,3-дигідробензтіазоліл (наприклад у 2,3-дигідробензтіазол-2-он-ілі), 1,2,3-бензотіадіазоліл, імідазопіридиніл (наприклад імідазо[1,2-a]піридиніл), тіено[3,2-b]піридин-6-іл, 1,2,3-бензоксадіазоліл (відомий також як бензо[1,2,3]тіадіазоліл), 2,1,3-бензотіадіазоліл, бензофуразан (відомий також як 2,1,3-бензоксадіазоліл), хіноксалініл, дигідро-1-бензопіриліуміл (наприклад, у кумаринілі або хромонілі), 3,4-дигідро-1H-2,1-бензотіазиніл (наприклад, у 2-діоксо-3,4-дигідро-1H-2,1-бензотіазинілі), піразолопіридин (наприклад, 1H-піразоло[3,4-біпіридиніл), пурин (наприклад, у 3,7-дигідропурин-2,6-діон-8-ілі), хінолініл, ізохінолініл (наприклад, у 2H-ізохінолін-1-он-ілі), нафтиридиніл (наприклад, [1,6]-нафтиридиніл або [1,8]-нафтиридиніл або у 1H-[1,8]-нафтиридин-4-он-ілі), бензотіазиніл (наприклад, у 4H-бензо[1,4]тіазин-3-он-ілі), бензо[d]імідазо[2,1-b]тіазол-2-іл або дибензотіофеніл (відомий також як дибензотіеніл), або їх N-оксид (наприклад, піридин-N-оксид), або S-оксид або S-діоксид.

N-оксидом сполуки формули (I) є, наприклад, сполука 1-ексидо-[1,4']біпіридиніл-1'-ілу.

Згідно з певним аспектом, винахід стосується сполуки формули (I), де T - C(O) або S(O)<sub>2</sub>, W - C(O) або S(O)<sub>2</sub>; X - CH<sub>2</sub>, O або NH, Y - CR<sup>5</sup> або N, R<sup>1</sup> - як варіант, заміщений арил або, як варіант, заміщений гетероциклілом, R<sup>2</sup> - гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>3</sup> - гідроген або, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>4</sup> - алкіл, як варіант, заміщений арил, як варіант, заміщений аларкіл або, як варіант, заміщений гетероциклілом, R<sup>5</sup> - гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл де ці арильні і гетероциклільні компоненти, як варіант, заміщені галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>17</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, C(O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>галогеноалкілом, C<sub>1-6</sub>алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкілом, C<sub>1-6</sub>алкоксил, C<sub>1-6</sub>галогеноалкоксил, C<sub>1-6</sub>алкокси(C<sub>1-6</sub>)алкоксил, C<sub>1-6</sub>алкіліогрупою, C<sub>1-6</sub>галогеналкіліогрупою, C<sub>2-6</sub>алкенілом, C<sub>2-6</sub>алкінілом, C<sub>3-10</sub>циклоалкілом (як варіант, заміщеним C<sub>1-4</sub>алкілом або оксогрупою), метилendioксил, дифлуоретилendioксил, фенілом, фенілC<sub>1-4</sub>алкілом, феноксил, феніліогрупою, фенілC<sub>1-4</sub>алкоксил, гетероарил, гетероарил(C<sub>1-4</sub>)алкілом, гетероарилкоксил або гетероарил(C<sub>1-4</sub>)алкоксил, де будь-який з цих фенільного і

гетероарильного компонентів заміщений галогеногідроксигрупою, нітрогрупою,  $S(O)_6(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ , ціаногрупою,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкоксилем$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $-NHC(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$  або  $OCF_3$ ,  $p$  і  $q$  незалежно дорівнюють 0, 1 або 2,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  і  $R^{23}$  - незалежно гідроген,  $C_{1-6}алкіл$  (як варіант, заміщений галогеном, гідроксилом або  $C_{3-10}циклоалкілом$ ),  $CH_2(C_{2-6}алкеніл)$ , феніл (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ , ціаногрупою,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкоксилем$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$  або  $OCF_3$ ) або гетероциклілом (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$ , ціаногрупою,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкоксилем$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкілом)$ ,  $C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHC(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$  або  $OCF_3$ ), у іншому варіанті  $NR^6R^7$ ,  $NR^8R^9$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{19}R^{20}$ , можуть незалежно утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце ацетидин, піролідин, піперидин, азепін, 1,4-морфолін або 1,4-піперазин, останній, як варіант, заміщений  $C_{1-4}алкілом$  на дистальному нітрогені,  $R^{25}$ ,  $R^{13}R^{24}$  - незалежно  $C_{1-6}алкіл$  (як варіант, заміщений галогеном, гідроксилом або  $C_{3-10}циклоалкілом$ ),  $CH_2(C_{2-6}алкеніл)$ , феніл (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ), ціаногрупа,  $C_{1-4}алкіл$ ,  $C_{1-4}алкоксил$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ),  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHC(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$  або  $OCF_3$ ) або гетероциклі (як варіант, заміщений галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ), ціаногрупа,  $C_{1-4}алкіл$ ,  $C_{1-4}алкоксил$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, описане вище для  $R^6$  і  $R^7$ ),  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHC(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$  або  $OCF_3$ ); або її N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль; або сольват.

Згідно з іншим аспектом, X - O.

Згідно з ще одним аспектом,  $R^1$  - феніл, заміщений одним або більше флуорами, хлорами,  $C_{1-4}алкілами$  (зокрема, метилами) або  $C_{1-4}алкоксилами$  (зокрема, метоксилами).

Згідно з іншим аспектом,  $R^1$  - феніл, як варіант, заміщений (наприклад, одним, двома або трьома) галогеном (зокрема, флуором або хлором),  $C_{1-4}алкілом$  (зокрема, метилом) або  $C_{1-4}алкоксилем$  (зокрема, метоксилом). У ще одному аспекті  $R^1$  - феніл, заміщений одним, двома або трьома: флуорами, хлорами, метилами або метоксилами. Згідно з іншим аспектом,  $R^1$  - феніл, як варіант, заміщений галогеном (зокрема, флуором або хлором),  $C_{1-4}алкілом$  (зокрема, метилом); зокрема, як варіант, заміщений (наприклад, незалежно одним, двома або трьома) флуором, хлором або метилом. Згідно з ще одним аспектом,  $R^1$  - 3,4-дихлорфеніл, або, крім того, 2-хлор-4-флуорфеніл, 2-метил-4-хлорфеніл, 2,4-дихлор-3-метилфеніл або 3,4-дихлор-2-метилфеніл.

Згідно з іншим аспектом, одна з T і W є C(O), а інша S(O)<sub>2</sub>.

Згідно з ще одним аспектом, T - C(O).

Згідно з іншим аспектом, W - S(O)<sub>2</sub>.

Згідно з ще одним аспектом, коли Y - CR<sup>5</sup>, сполуки формули (I), бажано, є транс-сполуками згідно з відносною стереохімією, тобто піперидинове кільце і група T-N(R<sup>3</sup>)-W-R<sup>4</sup> є обидві екваторіальними на циклогексановому кільці.

Згідно з іншим аспектом, Y - CH або N; зокрема, N.

Згідно з ще одним аспектом, R<sup>2</sup> - гідроген або метил; наприклад, R<sup>2</sup> - гідроген.

Згідно з іншим аспектом, R<sup>3</sup> - гідроген або метил; наприклад гідроген.

Згідно з ще одним аспектом, R<sup>4</sup> - незаміщений феніл, монозаміщений феніл, незаміщений гетероцикліл або монозаміщений гетероцикліл, причому замісники вибрані серед описаних вище.

Згідно з іншим аспектом, у сполуці (I) R<sup>4</sup> - арил (наприклад, феніл або нафтил; зокрема, феніл), як варіант, заміщений одним або більше  $C_{1-6}алкілами$  (наприклад, метилами або етилами),  $C_{1-4}алкоксилами$  (наприклад, метоксилами), галогенами (наприклад, хлорами або флуорами),  $CF_3$ , CN,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад,  $CO_2CH_3$ ), OH,  $OCF_3$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад,  $S(O)_2CH_3$ ) або  $NR^8R^9$  (де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> - незалежно гідроген або  $C_{1-4}алкіл$ ); або гетероциклілами (наприклад, імідазолілами, тієнілами, тетрагідротієнілами, тіазолілами, 1,3,4-тіадіазолілами, піриділами або дигідроізохінолінілами), як варіант, заміщений оксогрупою, галогеном (наприклад, хлором або флуором),  $C_{1-6}алкілом$  (наприклад, метилом),  $NR^8R^9$  (де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> - незалежно гідроген або  $C_{1-4}алкіл$ ), піперидинілом або морфолінілом. Згідно з ще одним аспектом, R<sup>4</sup> - феніл, як варіант, заміщений одним або більше  $C_{1-6}алкілами$  (наприклад, метилами або етилами),  $C_{1-4}алкоксилами$  (наприклад, метоксилами), галогенами (наприклад, хлорами або флуорами),  $CF_3$ , CN,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад,  $CO_2CH_3$ ), OH,  $OCF_3$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад,  $S(O)_2CH_3$ ) або  $NR^8R^9$  (де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> - незалежно гідроген або  $C_{1-4}алкіл$ ).

Згідно з іншим аспектом винаходу, R<sup>4</sup> - заміщений (зокрема, монозаміщений) феніл, з замісниками, вибраними серед описаних вище.

Згідно з ще одним аспектом, R<sup>4</sup> - феніл або гетероцикліл, кожний з яких, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, оксогрупою, аміногрупою,  $C_{1-4}алкілом$  (як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2$ фенілом),  $C_{1-4}алкоксилем$ ,  $S(O)_kR^{26}$  (де k дорівнює 0, 1 або 2 (бажано 2); і R<sup>26</sup> -  $C_{1-4}алкіл$ ,  $C_{1-6}гідроксиалкіл$ ,  $C_{3-7}циклоалкіл(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад, циклопропілметил) або феніл),  $C_{1-4}галогеноалкілтіогрупа$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$ .

Згідно з іншим аспектом, R<sup>4</sup> - феніл або гетероцикліл, кожний з яких, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, оксогрупою,  $NR^8R^9$  (де R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> - незалежно гідроген або  $C_{1-4}алкіл$ ),  $C_{1-4}алкіл$  (як варіант, заміщений  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2$ фенілом),  $C_{1-4}алкоксил$ ,  $S(O)_kR^{26}$  (де k дорівнює 0, 1 або 2 (бажано 2); і R<sup>26</sup> -  $C_{1-4}алкіл$ ,  $C_{1-6}гідроксиалкіл$ ,  $C_{3-7}циклоалкіл(C_{1-4}алкіл)$  (наприклад, циклопропілметил) або феніл),  $C_{1-4}галогеноалкілтіогрупа$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$  або

$S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$ .

Згідно з ще одним аспектом,  $R^4$  - феніл, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, аміногрупою,  $C_{1-4}см$  алкіл (як варіант, заміщений  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2$ феніл),  $C_{1-4}$ алкоксилем,  $S(O)_kR^{26}$  (де  $k$  дорівнює 0, 1 або 2 (бажано 2);  $i$   $R^{26}$  -  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ гідроксиалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл( $C_{1-4}$ алкіл) (наприклад, циклопропілметил) або феніл),  $C_{1-4}$ галогеналкілтіогрупа,  $C(O)NH_2$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як це описано для  $R^6$  і  $R^7$  вище).

Згідно з іншим аспектом,  $R^4$  - феніл, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою,  $NR^8R^9$  (де  $R^8$  і  $R^9$  - незалежно гідроген або  $C_{1-4}$ алкіл),  $C_{1-4}$ алкілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2$ фенілом),  $C_{1-4}$ алкоксилем,  $S(O)_kR^{26}$  (де  $k$  дорівнює 0, 1 або 2 (бажано 2);  $i$   $R^{26}$  -  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ гідроксиалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл( $C_{1-4}$ алкіл) (наприклад, циклопропілметил або феніл),  $C_{1-4}$ галогеналкілтіогрупа,  $C(O)NH_2$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$  (ці алкільні групи можуть з'єднуватись, утворюючи кільце, як це описано для  $R^6$  і  $R^7$  вище).

Згідно з ще одним аспектом,  $R^4$  - феніл, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, аміногрупою,  $C_{1-4}$ алкілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2$ фенілом),  $C_{1-4}$ алкоксилем,  $S(O)_kR^{26}$  (де  $k$  дорівнює 0, 1 або 2;  $i$   $R^{26}$  -  $C_{1-4}$ алкіл або феніл, або  $C_{1-4}$ галогеналкілтіогрупа).

Згідно з іншим аспектом,  $R^4$  - феніл, як варіант, заміщений: галогеном, гідроксигрупою, нітрогрупою, ціаногрупою,  $NR^8R^9$  (де  $R^8$  і  $R^9$  - незалежно гідроген або  $C_{1-4}$ алкіл),  $C_{1-4}$ алкілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2$ фенілом),  $C_{1-4}$ алкоксилем,  $S(O)_kR^{25}$  (де  $k$  дорівнює 0, 1 або 2;  $i$   $R^{26}$  -  $C_{1-4}$ алкіл або феніл, або  $C_{1-4}$ галогеналкілтіогрупа).

Аміногрупа  $NR^8R^9$  є, наприклад, моно- $C_{1-4}$ алкіламіногрупою (наприклад,  $NHCH_3$  або  $NHCH_2CH_3$ ) або ди- $C_{1-4}$ алкіламіногрупою (наприклад,  $N(CH_3)_2$ ).

Згідно з ще одним аспектом,  $R^4$  - феніл, як варіант, заміщений: галогеном (наприклад, флуором або хлором),  $C_{1-4}$ алкілом (наприклад, метилом або етилом),  $C_{1-4}$ алкоксилем (наприклад, метоксилем або етоксилем) або  $NR^8R^9$  (де  $R^8$  і  $R^9$  - незалежно гідроген або  $C_{1-4}$ алкіл;  $i$   $NR^8R^9$  -  $NHCH_3$ ,  $NHCH_2CH_3$  або  $N(CH_3)_2$ ).

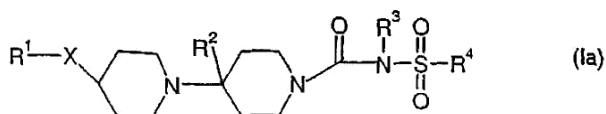
Згідно з іншим аспектом,  $R^4$  - феніл, заміщений галогеном, алкілом або алкоксилем.

Згідно з ще одним аспектом винаходу,  $R^4$  - феніл, монозаміщений галогеном (зокрема, хлором) або  $cC_{1-4}$ алкілом (зокрема, метилом).

Згідно з іншим аспектом,  $R^5$  - гідроген.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I), наприклад, металева сіль (наприклад, сіль лужного металу, зокрема, натрію) сполуки формули (I):

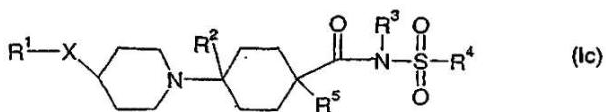
Сполуки формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) і (In) є прикладами сполуки формули (I). Іншим аспектом винаходу є сполука формули (Ia):



де: X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  ідентичні визначеним вище; або її фармацевтично прийнятна сіль. Ще одним аспектом винаходу є сполука формули (Ib):

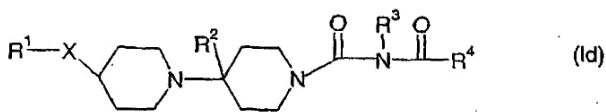


де: X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  ідентичні визначеним вище; або її фармацевтично прийнятна сіль. Іншим аспектом винаходу є сполука формули (Ic):



де: X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R$ ,  $R^4$  і  $R^5$  ідентичні визначеним вище; або її фармацевтично прийнятна сіль. Згідно з певним аспектом винаходу сполуки формули (I), бажано, є транс-сполуками згідно з відносною стереохімією, тобто піперидинове кільце і група  $C(O)N(R^3)S(O)_2R^4$  є обидві екваторіальними на циклогексановому кільці.

Ще одним аспектом винаходу є сполука формули (Id):



де: X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  ідентичні визначеним вище; або її фармацевтично прийнятна сіль. Іншим аспектом винаходу є сполука формули (Ie):

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]



карбоніл]бензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-(трифлуорметокси)-  
 бензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-1-метил-1H-імідазол-4-  
 сульфонамід;  
 Транс 5-аміно-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-1,3,4-тіадіазол-2-  
 сульфонамід;  
 Транс 4-бром-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-тіофенсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-(4-морфолініл)-3-  
 піридинсульфонамід;  
 Транс 6-бром-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-3-піридинсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-4-(1,1-диметилетил)-  
 бензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-5-метил-2-  
 піридинсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,5-  
 дифлуорбензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-4-  
 (трифлуорметокси)бензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,4,5-  
 трифлуорбензолсульфонамід;  
 Транс 5-хлор-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,4-  
 дифлуорбензолсульфонамід;  
 Транс 4-хлор-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,5-  
 дифлуорбензолсульфонамід;  
 Транс 3-хлор-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-5-флуор-2-  
 метилбензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-метоксибензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,6-  
 диметилбензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід;  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-бензолсульфонамід; або  
 Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-4-  
 (диметиламіно)бензолсульфонамід.

Сполуками формули (Id) є, наприклад  
 4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(2-метилбензоіл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід;  
 4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(4-метилбензоіл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід;  
 4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(4-хлорбензоіл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід;  
 4-(3,4-дихлорфенокси)-N-бензоіл-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід;  
 4-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід, або  
 (3,4-дихлорфенокси)-N-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]сульфоніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід.  
 Сполукою формули (Ie) є, наприклад, [4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(фенілсульфоніл)-1,4'-біпіперидин]-1'-  
 сульфонамід.

Сполукою формули (If) є, наприклад, транс N-бензоіл-4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-  
 циклогексансульфонамід.

Сполукою формули (Ig) є, наприклад, транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-  
 піперидиніл]циклогексил]карбоніл]бензамід.

Сполукою формули (In) є, наприклад, транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-  
 піперидиніл]циклогексил]сульфоніл]бензолсульфонамід.

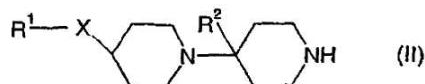
Нижче описано способи приготування сполук формули (I) (наприклад, сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id),  
 (Ie), (If), (Ig) або (Hi)).

Сполуку формули (Ic), (If), (Ig) або (In), де R<sup>3</sup> R<sup>5</sup> є обидві гідрогеном можна перетворити у сполуку  
 формули (Ic), (If), (Ig) або (In), де R<sup>5</sup> - алкіл а R<sup>3</sup> - гідроген, депротонізацією у діаніон, наприклад, двома  
 еквівалентами ДПЛ, з подальшим введенням у реакцію з алкілюючим агентом, R<sup>5</sup>Hal (де Hal є, наприклад,  
 хлором).

Сполуку формули (Ic), (If), (Ig) або (In), де R<sup>5</sup> - гідроген, а R<sup>3</sup> - не гідроген, можна перетворити у сполуку  
 формули (Ic), (If), (Ig) або (In), де R<sup>5</sup> - алкіл, а R<sup>3</sup> - не гідроген, депротонізацією, наприклад, одним  
 еквівалентом ДПЛ, з подальшим введенням у реакцію з алкілюючим агентом, R<sup>5</sup>Hal.

Сполуку формули (I), де R<sup>3</sup> - не гідроген, можна приготувати алкілюванням сполуки формули (I), де R<sup>3</sup> -  
 гідроген, належним алкілюючим агентом (наприклад R<sup>3</sup>-L, де L - відщеплювальна група, наприклад,  
 трифлат, галогенід або діазогрупа) у присутності належної основи (наприклад, гідриду натрію) у належному  
 розчиннику.

Сполуку формули (I), де R<sup>3</sup> - гідроген, T - C(O) і Y - N, можна приготувати реакцією сполуки формули (II):



з ізоціанатом формули R<sup>4</sup>WN=C=O у присутності належного розчинника при належній температурі  
 (наприклад, кімнатній). Ізоціанати формули R<sup>4</sup>WN=C=O можна придбати або приготувати, використовуючи  
 адаптовані способи, описані у літературі.

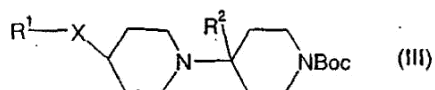
Сполуку формули (I), де T - C(O), W - S(O)<sub>2</sub> і Y - N, можна приготувати реакцією сполуки формули (II) з

сполукою формули (XXI). Сполуку формули (XXII):

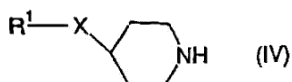


можна приготувати з сульфонамідом  $R^4SO_2NHR^3$  і р-нітрофенілхлорформату у присутності основи, наприклад, триетиламіну і каталізатора, наприклад, DMAP, при кімнатній температурі.

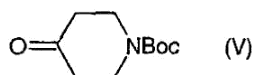
Сполуку формули (II) можна приготувати зняттям захисту з сполуки формули (III):



використовуючи, наприклад, трифлуороцтову кислоту у належному розчиннику (наприклад, ДХМ) або джерело гідрогенхлориду у належному розчиннику (наприклад, діоксані).

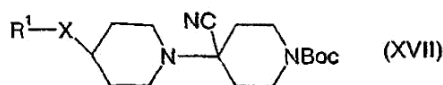


Сполуку формули (III), де  $R^2$  - гідроген, можна приготувати реакцією сполуки формули (IV) з сполукою формули (V):



у присутності  $NaBH(OAc)_3$  і оцтової кислоти.

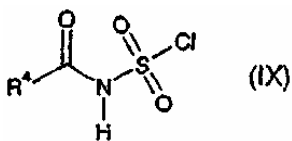
Сполуку формули (III), де  $R^2$  -  $C_{1-6}$ алкіл, можна приготувати реакцією сполуки формули (XVII):



з реагентом Грин'єра формули  $R^2 MgHal$  (де Hal - хлор, бром або іод) у належному розчиннику, наприклад, ТГФ.

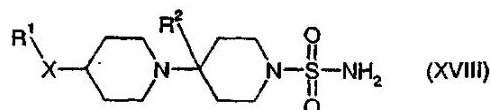
Сполуку формули (XVII) можна приготувати реакцією сполуки формули (IV) з сполукою формули (V) у присутності тетраізопропоксиду титану, наприклад у дихлоретані, з подальшим доданням ціаніду діетилалюмінію до розчину, наприклад, у толуолі.

Сполуку формули (I), де  $R^3$  - гідроген, T -  $S(O)_2$ , W -  $C(O)$  і Y - N, можна приготувати реакцією сполуки формули (IX):



з сполукою формули (II) у присутності належної основи (наприклад, триетиламіну) у належному розчиннику (наприклад, ТГФ) при належній температурі (наприклад нижче -  $60^\circ C$ ) Сполуку формули (IX) можна приготувати реакцією кислоти  $R^4CO_2H$  з  $ClS(O)_2N=C=O$ , при температурі, наприклад, нижче  $80^\circ C$ .

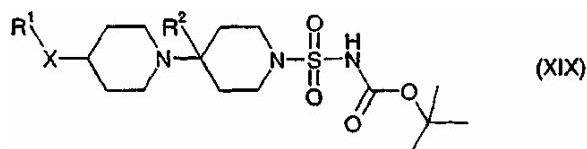
У іншому варіанті сполуку формули (I), де  $R^3$  - гідроген, T -  $S(O)_2$ , W -  $C(O)$  і Y - N, можна приготувати реакцією сполуки формули (XVIII):



з ацилгалогеном  $R^4COHal$  у присутності основи, наприклад, триетиламіну у належному розчиннику, наприклад, ДХМ, наприклад, при кімнатній температурі.

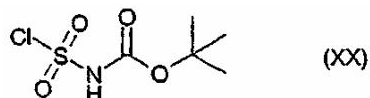
Сполуку формули (XVIII) можна приготувати реакцією сполуки формули (II) з сульфамідом, наприклад, у діоксані під зворотним холодильником.

Ще один спосіб приготування сполуки формули (I), де  $R^3$  - гідроген, T -  $S(O)_2$ , W -  $C(O)$  і Y - N полягає у введенні сполуки формули (XIX):

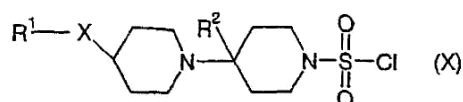


у реакцію з ацилгалогеном  $R^4\text{COHal}$  у присутності основи, наприклад, триетиламіну у належному розчиннику, наприклад, ДХМ, наприклад, при кімнатній температурі, з подальшим видаленням захисту з утвореного карбамату, наприклад, трифлуороцтовою кислотою у ДХМ.

Сполуку формули (XX) можна приготувати з сполуки формули (II) і сполуки формули (XX):



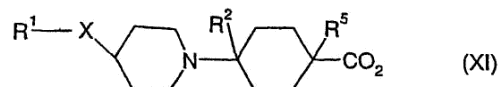
у належному розчиннику, наприклад, ДХМ, звичайно при кімнатній температурі Сполуку формули (I), де T і W - обидва  $\text{S(O)}_2$  і Y - N, можна приготувати реакцією сполуки формули (X):



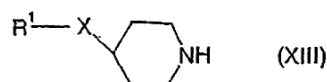
з сульфонамідом  $R^4\text{S(O)}_2\text{NHR}^3$  у присутності основи (наприклад, оксиду кальцію), у належному розчиннику (наприклад, ДМСО) при температурі, бажано, у межах 50-110°C. [наприклад, див. DE 1618439; DE 1249259; Chemical Abstracts 1967, 67, 116-716]. Сполуку формули (X) можна приготувати реакцією сполуки формули (II) з  $\text{S(O)}_2\text{Cl}_2$  у присутності належної основи (наприклад, триетиламіну).

У іншому варіанті сполуку формули (I), де T і W - обидві  $\text{S(O)}_2$  і Y - N, можна приготувати реакцією сполука формули (XVIII) з сульфонілхлоридом  $R^4\text{SO}_2\text{Cl}$  у присутності основи, наприклад, триетиламіну, бажано, з диметиламінопіридином як каталізатором у належному розчиннику, наприклад, ДХМ, наприклад, при кімнатній температурі.

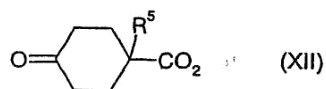
Сполуку формули (I), де T -  $\text{C(O)}$ , W -  $\text{S(O)}_2$  і Y -  $\text{CR}^5$ , можна приготувати спочатку гідролізом сполуки формули (XI):



де естер, бажано, є  $\text{C}_{1-6}$ алкільною групою, і реакцією одержаного продукту з  $R^4\text{S(O)}_2\text{NHR}^3$  у присутності належного зв'язуючого агента (наприклад, етилдиметиламінопропілкарбодіміду (EDO) з 4-диметиламінопіридином (DMAP) або 1-гідроксibenзотриазолом (HOST)) у належному розчиннику, наприклад ДМФ.

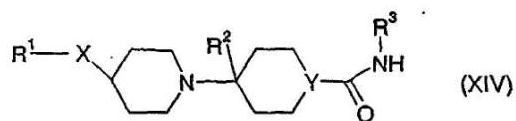


Сполуку формули (XI), де  $R^2$  - гідроген, можна приготувати відновлювальним амінуванням сполуки формули (XII):



Сполуку формули (XI), де  $R^2$  - алкіл, можна приготувати через формування амінітрилу між сполуками (XI) і (XII) з подальшим видаленням нітрилу реагентом Грин'єра.

Сполуку формули (I), де T і W - обидві  $\text{C(O)}$  і Y - CH або N, можна приготувати, підігрівачи сполуку формули (XIV):



у присутності  $R^4\text{C(OR')}_2\text{N(CH}_3)_2$  або  $R^4\text{C(OR')}_3$ , де  $R'$  - метил або етил, або  $(\text{OR}')_3 - (\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_3$ . Сполуку формули (XIV), де Y -  $\text{CR}^5$ , можна приготувати спочатку гідролізом сполуки формули (XI) і потім з'єднанням одержаного продукту з аміном  $R^3\text{NH}_2$  у присутності належного зв'язуючого агента (наприклад, етилдиметиламінопропілкарбодіміду з 4-диметиламінопіридином або з 1-гідроксibenзотриазолом) у належному розчиннику, наприклад ДМФ. Сполуку формули (XIV), де Y - N і  $R^3$  - H, можна приготувати реакцією сполуки формули (H) з ціанатом натрію у присутності кислоти, наприклад, оцтової. Сполуку формули (XIV), де Y - N і  $R^3$  - алкіл, можна приготувати реакцією сполуки формули (II) з сполукою формули

(XXI):  $R^3-N=C=O$ ; у інертному розчиннику, наприклад ДХМ, наприклад, при кімнатній температурі.

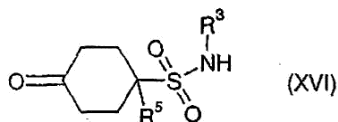
Сполуку формули (I), де T -  $S(O)_2$ , W -  $C(O)$  і Y -  $CR^5$ , можна приготувати приєднанням сполуки формули (XV):



до кислоти  $R^4CO_2H$  у присутності належного з'єднуючого агента (наприклад, етилдиметиламінопропілкарбодіміду з 4-диметиламінопіридином або ГОБТ) у належному розчиннику.

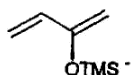
Сполуку формули (I), де T і W - обидві  $S(O)_2$  і Y -  $CH$ , можна приготувати приєднанням сполуки формули (XV) до сульфонілхлориду  $R^4S(O)_2Cl$  у присутності основи і розчинника (наприклад, ДХМ, N,N-ДМФ або ТГФ).

Сполуку формули (XV) можна приготувати відновлювальним амінуванням сполуки формули (XVI):



сполукою формули (IV) з одержанням сполуки, у якій  $R^2$  - гідроген, або через формування амінітрилу з подальшим проведенням реакції Грин'єра з одержанням сполуки, у якій  $R^2$  - алкіл.

Сполуку формули (XVI) можна приготувати реакцією



з  $CH_2=CR^5-S(O)_2NHR^3$  при підвищеній температурі (наприклад, у толуолі під зворотним холодильником) з подальшим гідролізом силіленолетеру (наприклад, оцтовою кислотою).

Сполуку формули (I), у якій Y -  $CR^5$  і  $R^5$  не є гідрогеном, можна приготувати з сполуки формули (I), у якій Y -  $CH$  реакцією діаніону ( $R^3$  - H) або моноаніону ( $R^3$  - алкіл) (утвореного належною основою, наприклад, ДПЛ) з алкілюючим агентом (наприклад  $R^5$  - L, де L - відщеплювальна група, наприклад, трифлат або галоген) у належному розчиннику, наприклад, ТГФ при, наприклад,  $0^\circ$  або нижче.

Інші сполуки формули (I) можна приготувати адаптацією описаних вище процедур, відомими методами або згідно з Прикладами, наведеними нижче. Згадані вище інтермедіати можуть бути придбані або приготовлені з застосуванням відомих процедур.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає процеси приготування сполук формули (I) (наприклад, сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)).

Інтермедіати формул (X), (XI), (XIV), (XV), (XVIII) і (XIX) є новими і разом з способами їх приготування входять в об'єм винаходу.

Сполукам винаходу властива терапевтична активність, зокрема, як модуляторів активності рецептора хемокіну (зокрема, CCR3), і можуть бути використані при лікуванні аутоімунних, запальних, проліферативних або перепроліферативних захворювань, або імунологічних захворювань (включаючи відторгнення трансплантованих органів або тканин) і СНІД. Наприклад, згідно з одним з аспектів, такими станами є:

(1) (респираторні шляхи) обструктивні захворювання дихальних шляхів включаючи хронічну обструктивну легеневу хворобу (COPD) (наприклад, незворотну COPD), астму {наприклад, бронхіальну, алергічну, власну, зовнішню або пилову, особливо хронічну і застарілу, наприклад, запізнілу астму або надчутливість дихальних шляхів}, бронхіти {наприклад еозинофільні}, гострі, алергічні, атрофічні риніти або хронічні риніти, включаючи rhinitis caseosa, гіпертрофічний риніт, rhinitis purulenta, rhinitis sicca або rhinitis medicamentosa, мембранні риніти, включаючи фіброзні або псевдомембранні або золотушний риніт, сезонні риніти, включаючи rhinitis nervosa (сінна лихоманка) або вазомоторний риніт, саркоїдоз, фермерські легені і супроводжуючі захворювання, поліпоз носу, фіброз легенів, ідіопатичну внутрішньотканеву пневмонію, протикашлеву активність, лікування хронічного кашлю, пов'язаного з запальним станом дихальних шляхів або ятрогенного кашлю,

(2) (кістки і суглоби) артрити, включаючи ревматичний, інфекційний аутоімунний, серонегативний, спонділоартропатії (наприклад, анкілозний спонділіт псоріазний артрит або хворобу Рейтера), хворобу Бегета, синдром Шегрена або системний склероз,

(3) (шкіра і очі) псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматити, себореїт, дерматит, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, кропивниця, анпобласти, судинні подразнення, шкірні еозинофілі, увеїт, Alopecia areata або весінній кон'юнктивіт,

(4) (шлунковокишковий тракт) хвороба Коеліака, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, хвороба подразненого кишечника або харчові алергії, дія яких не пов'язана з шлунковокишковим трактом (наприклад, мігрень, риніт або екзема),

(5) (відторгнення алотрансплантату) наприклад, гостре і хронічне, що виникає, наприклад, після трансплантації нирки, серця, печінки, легенів, кісткового мозку, шкіри або роговиці, або конфлікт між трансплантом і організмом, і/або

(6) (інші тканини і хвороби) хвороба Альцгеймера, множинний склероз, атеросклероз, СНІД, туберкульозні розлади шкіри (наприклад, червона вовчанка або системна вовчанка), еритематоз, тиреоїдит Хашимото, myasthenia gravis, діабет типу I, нефротичний синдром, eosinophilia fasciitis, гіпер-IgE-синдром,

проказа (наприклад, лепроматозна), хвороба Перидонтоля, синдром Сезари, ідіопатична thrombocyto-penia ригора або розлади менструального циклу.

Сполуки є також антагоністами H1 і можуть бути використані при лікуванні алергічних розладів.

Сполуки винаходу можуть бути також використані для контролю ознак і/або симптомів які звичайно пов'язують з застудою (наприклад, ознак і/або симптомів звичайної простуди або грипу, або інших респіраторних вірусних інфекцій).

Винахід включає також використання сполуки формули (I) (наприклад, сполук формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у терапевтичних (включаючи профілактику) процедурах лікування теплокровних тварин (наприклад, людини).

Об'єктом винаходу є також спосіб модулювання активності рецептора хемокіну (зокрема активності рецептора CCR3) або антагонізування H1 теплокровних тварин, наприклад, людини, що потребують такого лікування, який полягає у введенні зазначеній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) (наприклад сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Винахід включає також медикаментозне використання сполуки формули (I) (наприклад сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Винахід також включає використання сполуки формули (I) (наприклад сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для виготовлення медикаменту, призначеного для використання у терапії (наприклад, для модулювання активності рецептора хемокіну (зокрема, активності рецептора CCR3) або антагонізування H1 теплокровних тварин, наприклад, людини).

В об'єм винаходу входить також використання сполуки формули (I) (наприклад, сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту, призначеного для використання у терапії (1) (дихальні шляхи) обструктивних захворювань дихальних шляхів, включаючи хронічну обструктивну легеневу хворобу (COPD) (наприклад, незворотну COPD), астму {наприклад, бронхіальну, алергічну, власну, зовнішню або пилову, особливо хронічну і застарілу, наприклад, запізнілу астму або надчутливість дихальних шляхів}, риніти {включаючи гострі, алергічні, атрофічні риніти або хронічні риніти, наприклад, rhinitis caseosa гіпертрофічний риніт rhinitis purulenta, rhinitis sicca або rhinitis medicamentosa, мембранні риніти, включаючи фіброзний або псевдомембранний або золотушний риніт, сезонні риніти, включаючи rhinitis nervosa (сінна лихоманка) або вазомоторний риніт.

Згідно з одним з аспектів сполука формули (1) (наприклад сполука формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)) або її фармацевтично прийнятної солі використовуються при лікуванні астми.

Винахід також включає використання сполуки формули (I) (наприклад, сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih) або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту, призначеного для лікування астми або риніту.

Об'єктом винаходу є також спосіб лікування викликаних хемокіном хворобливих станів (зокрема, таких, де медіатором є CCR3, наприклад, астми) у теплокровних тварин, зокрема людини, який полягає у введенні ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості.

Для використання сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату для терапевтичного лікування теплокровних тварин, наприклад, людини, зокрема, для модулювання активності рецептора хемокіну (наприклад, рецептора CCR3) або антагонізування H1, зазначений інгредієнт, згідно з фармацевтичною практикою, звичайно вводять у склад фармацевтичної композиції.

Отже, ще одним об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) (наприклад, сполуки формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват (активний інгредієнт) і фармацевтично прийнятний ад'ювант, розріджувач або носій. Крім того, винахід включає процес приготування зазначеної композиції, який включає змішування активного інгредієнта з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення бажано, щоб фармацевтична композиція містила 0,05-99% (за масою), більш бажано, 0,05-80% (за масою), краще 0,10-70% (за масою) і найкраще 0,10-50% (за масою) активного інгредієнта від повної композиції.

Фармацевтичні композиції винаходу можна вводити шляхами, стандартними для захворювання, яке підлягає лікуванню, наприклад, локально (наприклад, у легені і/або дихальні шляхи, або у шкіру), орально, ректально або парентерально. Для цього композиції, що містять сполуки винаходу, можна вводити відомими способами, наприклад, у вигляді аерозолів, сухих порошків, таблеток, капсул, сиропів, порошків, гранул, водних або масляних розчинів або суспензій, (ліпідних) емульсій, дисперсних порошків, супозиторіїв, мазей, кремів, крапель і стерильних розчинів або суспензій для ін'єкцій.

Придатними фармацевтичними композиціями, згідно з винаходом, є фармацевтичні композиції для орального введення дозованими одиницями, наприклад, таблетками або капсулами, що містять від 0,1мг до 1г активного інгредієнта.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтичні композиції для внутрішньовенних, підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій.

Кожний пацієнт може приймати, наприклад, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово дозу від 0,01мг/кг до 100мг/кг, бажано, від 0,1мг/кг до 20мг/кг сполуки винаходу 1-4 рази на день. Внутрішньовенну, підшкірну або внутрішньом'язову дозу можна вводити болюсною ін'єкцією. Внутрішньовенну дозу можна вводити безперервною інфузією протягом певного часу. Кожний пацієнт орально приймає денну дозу, приблизно еквівалентну денній парентеральній дозі, 1-4 рази на день.

Далі наведено таблиці, що ілюструють типові фармацевтичні дозовані форми, що містять сполуку формули (I) (наприклад, сполуку формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) або (Ih)) або фармацевтично прийнятну сіль (далі - Сполука X) для терапевтичного або профілактичного використання у людини:

(a)	
Таблетка I	мг/таблетка

Сполука Х	100
Лактоза Ph.Eur.	179
Натрійкроскармелоза	12,0
Полівінілпіролідоне	6
Стеарат магнію	3,0

(b)

Таблетка η	мг/таблетка
Сполука Х	50
Лактоза Ph.Eur.	229
Натрійкроскармелоза	12,0
Полівінілпіролідоне	6
Стеарат магнію	3,0

(c)

Таблетка EI	мг/таблетка
Сполука Х	1,0
Лактоза Ph.Eur.	92
Натрійкроскармелоза	4,0
Полівінілпіролідоне	2,0
Стеарат магнію	1,0

(d)

Капсула	мг/капсула
Сполука Х	10
Лактоза Ph.Eur.	389
Натрійкроскармелоза	100
Стеарат магнію	1,00

(e)

Ін'єкція 1	(50мг/мл)
Сполука Х	5,0% (маса/об'єм)
Ізотонічний водний розчин	до 100%

Як допоміжні засоби можуть використовуватись буфери фармацевтично прийнятні співрозчинники, наприклад, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліцерол або етанол або комплексуючі агенти, наприклад, гідроксипропіл-β-циклодекстрин.

Наведені композиції можна одержати за допомогою звичайних процедур фармацевтики. Таблетки (a)-(c) можуть мати ентеричне покриття, нанесене звичайними засобами, наприклад, покриття ацетатфталатом целюлози.

Винахід ілюструється наведеними далі необмежуваними прикладами, у яких (якщо не визначено інше):

(i) дані  $^1\text{H}$  ЯМР наведено у формі дельта-значень для головних діагностичних протонів у частках на млн відносно тетраметилсилану (TMC) як внутрішнього стандарту, визначених на 300МГц або 400МГц з використанням DMSO-D<sub>6</sub> пердеїтерію (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>), метанол-D<sub>4</sub> (CD<sub>3</sub>OD) або CDCl<sub>3</sub> як розчинників (якщо не визначено інше);

(ii) мас-спектр (MS) визначали з енергією електронів 70eV у режимі хімічної іонізації (CI) з використанням прямої експозиції зразка; де вказана іонізація була викликана ударом електрона (EI) або бомбардуванням швидкими атомами (FAB) або електропотоком (ESI); дані наведені для m/z, звичайно ураховуються лише іони, які вказують материнську масу; маса іона (якщо не визначено інше) наведена як маса іона - (M+H)<sup>+</sup>;

(iii) назви і субназви сполуки у прикладах відповідають програмі імен ACD/Index, версія 4,55 від Advanced Chemistry Development, Inc;

(iv) якщо не визначено інше, для проведення зворотно фазової рідинної хроматографії високого тиску (PXBT) використовується зворотно фазова кремнеземна колонка Symmetry, NovaPak або Xterra;

(v) використано такі аббревіатури:

ЗРХВТ	зворотно-фазова РХВТ
ДЕАД	діетилазокарбоксилат
НМП	N-метилпіролідон
КДІ	N,N'-карбонілдіімідазол
ТГФ	тетрагідрофуран
ДХМ	дихлорметан
ТФК	трифлуороцтова кислота
т. пл.	точка плавлення
ТБМЕ	трет-бутилметилетер
ДМФ	N,N-диметилформамід
ГОБТ	1-гідроксibenзотриазол
Бок (БОК)	трет-бутоксикарбоніл
РХВТ	див. вище
ЕДКІ	етилдиметиламінопропілкарбодіамід
ТМЕДА	тетраметилетилендіамін
РҮВРОР™	гексафлуорфосфатбром-трис-піролідинфосфонію

ДМСО	диметилсульфоксид
Ац	ацетат
ақ	водний
користувачий термінал	кімнатна температура
ІПС	ізопропіловий спирт
ДПЛ	діізопропіламід літію
екв.	еквівалентів

#### Приклад 1А

N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-флуор-бензолсульфонамід (приклад сполуки формули (Ia)).

До розчину 4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидину (Метод С; 0,197г) у ДХМ (5мл) краплями додають 4-флуорбензолсульфонілізоціанат (0,121г) і реакцію перемішують під нітрогеном 12год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 75:25 0,2% ақ амоній/ацетонітрил до 5:95 за 10хвил.) і отримують бажану сполуку (60мг; MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 530/532).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,50-1,61 (m, 2H), 2,01-2,24 (m, 6H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,25-3,43 (m, 5H), 4,42-4,50 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H).

Приклади 1В-1АВ є прикладами сполуки формули (Ia), що отримуються з використанням процедури, подібної до процедури Прикладу 1А. У деяких випадках після хроматографії необхідно проводити рекристалізацію.

#### Приклад 2А

N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-бензолметансульфонамід (приклад сполуки формули (Ia))

З перемішуванням до розчину пара-нітрофенілхлорформату (0 141г) у ДХМ (5мл) додають диметиламінопіридин (0,086г) Через 2хвил. додають бензолметансульфонамід (0,120г) і потім триетиламін (0,078г) Через 30хвил. додають 4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин (Метод С, 0,230г) і реакцію залишають перемішуватись на 2год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 90:10 0,2% ақ амоній/ацетонітрил до 5:95 протягом 6хвил.) і отримують бажану сполуку (202мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,30-1,43 (m, 2H), 1,73-1,84 (m, 4H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 3H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,36-7,39 (m, 3H), плюс 1 крапля 30% NaOD у D<sub>2</sub>O.

ES+526/528

Приклади 2В-2Х є прикладами сполуки формули (Ia) і були приготовлені за методикою Прикладу 2А

#### Приклад 3А

N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-N,4-диметил-бензол-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ia), де R<sup>3</sup> - не гідроген).

До розчину N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метил-бензолсульфонамід (Приклад 1В, 0,3г) у метанол/ДХМ (1:1, 40мл) краплями додають (триметилсиліл)діазометан (2М у гексанах) (5мл) Реакцію перемішують під нітрогеном 12год., розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 75:25 0,2% ақ амоній/ацетонітрил до 5:95 протягом 6хвил.) і отримують бажану сполуку (83мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,42-1,53 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 2H), 4,27-4,34 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,65-7,68 (m, 2H).

ES+540/542, т. пл. 151-153°C

#### Приклад 4А

N-бензоіл-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib))

Бензоілсульфамоїлхлорид (DE931225, (1955) Chemical Abstracts 1956,50, 7861a, 248мг) розчиняють у ТГФ (5мл) і охолоджують до -78°C Краплями додають триетиламін (170мл) протягом 160сек і розчин перемішують 25хвил. Краплями протягом 35хвил. додають 4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин (Метод С, 329мг) у ТГФ (5мл) додають воду і суміш випаровують. Залишок очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®, елюент 0,1% ақ ацетат амонію:ацетонітрил 75-5:25-95) і отримують бажану сполуку (37мг; MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 512/514).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, ДМСО) δ 1,59 (qd, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,96 (d, 2H), 2,06 (d, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,86-3,03 (m, 3H), 3,08-3,17 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 4,57-4,64 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,92 (d, 2H).

#### Приклад 5А

N-бензоіл-4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib))

4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-1,4'-біпіперидин (див. Метод С; 240мг) розчиняють у ДХМ (10мл). Додають триетиламін (107мкл) і потім бензоілсульфамоїлхлорид (154мг). Розчин перемішують протягом 12 год. і концентрують. Залишок очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 90:10 0,2% ақ амоній/ацетонітрил до 5:95 протягом 6хвил.) і отримують бажану сполуку. (70мг, MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 526/528; т. пл. 223°C)

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00-8,03 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H); плюс 1 крапля 30% NaOD у

D<sub>2</sub>O.

Приклади 5B-5E є прикладами сполуки формули (Ia) і були приготовлені за методикою Прикладу 5A.

Приклад 6A

Транс 4-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]циклогексил]-карбоніл]-бензолсульфонамід (приклад сполуки формули (Ic)).

4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат (Метод F, 111мг), ЕДПК (99мг), ГОБТ (97мг), ДМАР (32мг) і р-хлорбензолсульфонамід (98мг) об'єднують у ДМФ (3мл) і перемішують протягом ночі. Розчинник випаровують і залишок очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®, елюент 0,1% аq ацетат амонію:ацетонітрил 75:25:25-75) і отримують бажану сполуку (18мг; MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 545/547/549).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, ДМСО) δ 1,23 (q, 2H), 1,35 (q, 2H), 1,74-1,97 (m, 7H), 2,02-2,11, (m, 2H), 2,88-3,07 (m, 4H), 3,09-3,21 (m, 2H), 4,56-4,67 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 2H).

Приклад 7A

N-бензоіл-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід (приклад сполуки формули (Id)).

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід (Метод H, 200мг) і триетилортобензоат (3мл) гріють при 150°C 16год., потім залишають досягти кімнатної температури. Додають 2М HCl (2мл) і одержаний розчин перемішують 4год. Леткі компоненти випаровують і залишок очищують хроматографією (24:1 ДХМ:метанол) і потім ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 75:25 0,2% аq амоній/ацетонітрил до 5:95 протягом 6хвил.) і отримують бажану сполуку (т. пл. 65-80°C; MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 476/478).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, ДМСО) δ 1,42 (2H, d), 1,58 (2H, d), 1,76 (2H, d), 1,92 (2H, d), 2,39 (2H, t), 2,72-2,78 (2H, m), 2,81-2,94 (3H, m), 3,79-4,22 (2H, m), 4,42 (1H, t), 6,98 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,44-7,52 (3H, m), 7,56-7,68 (1H, m), 7,83-7,92 (2H, m).

Приклад 8A

N-(3,4-дихлорбензоіл)-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib))

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (Метод G, 200мг), 3,4 дихлорбензоілхлорид (102мг) і триетиламін (0,07мл) перемішують разом у ДХМ (10мл) при кімнатній температурі 24год. Розчинник випаровують і одержаний продукт очищують ЗРХВТ (колонка Waters Xterra®), (градієнт, 75:25 0,2% аq амоній/ацетонітрил до 5:95 протягом 6хвил.) і отримують бажану сполуку (22мг; т. пл. 166-167°C; MS APCI 580/582/584 (M+H)).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, ДМСО) δ 1,57-1,79 (m, 4H), 1,89-2,17 (m, 5H), 2,60-2,76 (m, 2H), 3,06-3,25 (m, 2H), 3,36-3,60 (m, 2H), 3,60-3,76 (m, 2H), 4,54-4,87 (m, 1H), 6,93-7,11 (m, 1H), 6,93-7,11 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,49-7,66 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,12(s, 1H).

Приклади 8B-8F є прикладами сполуки формули (Ib) і були приготовлені за методикою Прикладу 8 A. У деяких Прикладах після хроматографії проводили рекристалізацію.

Приклад 9A

4-(3,4-дихлорфенокси)-n-(4-метилбензоіл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib)).

1,1-диметилетил[4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]сульфонілкарбамат (Метод L; 400мг) і триетиламін (0,5мл) у ДХМ (5мл) при кімнатній температурі обробляють 4-метилбензоілхлоридом (163мг). Суміш перемішують протягом ночі, розчинник випаровують і залишок розчиняють у ДМСО (1мл) і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®) (ацетонітрил/аq амоній, градієнт) і отримують бажану сполуку у вигляді білою твердої речовини (70мг). MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI +) 526/528 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (ДМСО) 1,51-1,61 (2H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,71-2,92 (5H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,72 (2H, d), 4,52 461 (1H, m), 7,01 (1H, dd), 7,20 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,82 (2H, d).

Приклади 9B і 9C є прикладами сполуки формули (Ib) і були приготовлені за методикою Прикладу 9A.

Приклад 10A

N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метил-бензол-сульфонамід, натрієва сіль (приклад сполуки формули (Ia)).

До N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метил-бензолсульфонамід (0,05г) додають 0,1М гідроксиду натрію (0,949мл) і метанол (5мл). Розчин перемішують до розчинення вихідних матеріалів. Розчинник видаляють під зниженим тиском і отримують бажану сполуку. Т. пл. 201°C

MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 526/528

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CD<sub>3</sub>OD) 1,28-1,42 (2H, m), 1,70-1,82 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,43-2,54 (3H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 4,34-4,42 (3H, m), 6,87-6,90 (1 H, m), 7,09-7,10 (1H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m).

Приклади 10B-10D є прикладами сполуки формули (Ia) і були приготовлені за методикою Прикладу 10A.

Приклад 11A

4-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(1,2-дигідро-1-оксо-4-ізохінолініл)карбоніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib))

До розчину 1,1-диметилетил-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-сульфоніл]карбамату (Метод L, 0 305г) у ДХМ додають 1,2-дигідро-1-оксо-4-ізохінолінкарбонілхлорид (0,147г, приготовлений з відповідної кислоти обробкою тонілхлоридом під зворотним холодильником) і потім триетиламіном (0,097мл) і реакцію перемішують під нітрогеном 12год. Розчинник видаляють під зниженим тиском, одержаний продукт розчиняють у ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт, 75% аq (0,2% амоній)/ацетонітрил, зниження до 5% протягом 10хвил.) і отримують 1,1-диметилетил [[4-(3,4 дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]сульфоніл][(1,2-дигідро-1-оксо-4-ізохінолініл)карбоніл]-карбамат (MS [M+H]<sup>+</sup> (ES-f) 679/681).

1,1-диметилетил [[4-(3,4 дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]сульфоніл][(1,2-дигідро-1-оксо-4-ізохінолініл)карбоніл]карбамат розчиняють у ДХМ (10мл) і потім додають трифлуороцтову кислоту (3мл) і залишок перемішують під нітрогеном протягом 12год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт розчиняють у ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт 90% аq (0,2%



амоній)/ацетонітрил зниження до 5% протягом 10 (хвил.) і отримують бажану сполуку (0,028г), т. пл. 200°C MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 579/581.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц) δ (CD<sub>3</sub>OD плюс 1 крапля NaOD) 1,58-1,69 (2H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 1,92-2,05 (4H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,76-2,90 (4H, m), 3,84-3,90 (2H, m), 4,35-4,42 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,30-7,34 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,49-7,54 (1 H, m), 8,27-8,31 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,75 (1H, d).

Приклад 12А

N-(циклогексилкарбоніл)-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib)).

До розчину 1,1-диметилетил[[4-(3,4-дихлорфенокси)][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]сульфоніл]карбамату (Метод L, 0,305г) у хлороформі додають циклогексанкарбонілхлорид (0,094мл), триетиламін (0,097мл) і диметиламінопіридин (0,086г). Реакційну суміш гріють у мікрохвильовій печі CEM Discover при 300 Віддалений термінал протягом 5сек. до температури 50°C з виникненням тиску. Розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт розчиняють у ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт, 90% аq (0,2% амоній)/ацетонітрил, зниження до 5% протягом 10хвил.) і отримують бажану сполуку (0,176г) у вигляді піни. MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 518/520.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц) δ (CD<sub>3</sub>OD) 1,10-1,38 (5H, m), 1,44-1,62 (3H, m), 1,65-1,76 (6H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,41-2,57 (3H, m), 2,72-2,86 (4H, m), 3,74-3,80 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 6,78-6,81 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,28 (1H, d).

Приклад 13А

4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(2-метил-1-оксопропіл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib)).

До розчину 4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (Метод G; 0,408г) у ДХМ (5мл) додають 2-метилпропаноїлхлорид (0,126мл), триетиламін (0,167мл) і диметиламінопіридин (0,147г). Реакцію гріють у мікрохвильовій печі CEM Discover при 50°C і 50Вт протягом 10хвил. Розчинник видаляють під зниженим тиском і одержаний продукт розчиняють у ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт, 90% аq (0,1% аq ацетат амонію)/ацетонітрил, зниження до 5% протягом 10хвил.) і отримують бажану сполуку (0,152г) у вигляді піни. MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 478/480.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц) δ (CD<sub>3</sub>OD) 1,30 (6H, d), 1,75-1,91 (2H, m), 1,97-2,11 (2H, m), 2,13-2,32 (4H, m), 2,65 (1H, septet), 2,77-2,99 (3H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 3,12-3,25 (2H, m), 4,04-4,15 (2H, m), 4,62-4,72 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,57 (1H, d).

Приклад 14А

4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(2-фенілацетил)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (приклад сполуки формули (Ib)).

До розчину 4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (Метод G; 0,100г) у ТГФ (2мл) додають трет-бутоксид калію (0,083г) і через 1год. фенілацетилхлорид (0,097мл). Через 12год. розчинник випаровують і одержаний продукт розчиняють у метанолі і вносять у картридж Isolute® SCX, який промивають метанолом і елюють 10%-м амонієм у метанолі. Розчинник випаровують і залишок розчиняють у ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт, 90% аq (0,2% амоній)/ацетонітрил, зниження до 75% протягом 10хвил.) і отримують бажану сполуку (0,01г). MS [M+BT] (ES+) 526/528.

<sup>1</sup>H ЯМР (299,945МГц) δ (CD<sub>3</sub>OD плюс 1 крапля NaOD) 1,45-1,59 (2H, m), 1,70-1,89 (4H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,43-2,63 (4H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,66-3,75 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 6,88-6,94 (1H, m), 7,10-7,13 (1H, m), 7,14-7,30 (3H, m), 7,33-7,42 (3H, m).

Приклад 15А

N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-2-пропансульфонамід (приклад сполуки формули (Ia)).

До розчину 4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксаміду (Метод H, 0,372г) у ТГФ (5мл) додають трет-бутоксид калію (0,337г) і через 1год - 2-пропансульфонілхлорид (0,337мл) Через 2год додають водний хлорид амонію, ТГФ випаровують і осад збирають Осад очищують РХВТ (колонка Waters XTerra®), (градієнт, 95% аq (0 2% амоній)/ацетонітрил, зниження до 50% протягом 10хвил.) і отримують бажану сполуку (0,061г) MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 478/48.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц) δ (CD<sub>3</sub>OD плюс 1 крапля NaOD) 1,19 (6H, d), 1,23-1,37 (2H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,34-2,47 (3H, m), 2,48-2,60 (2H, m), 2,72-2,80 (2H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 4,27-4,37 (3H, m), 6,79 (1H, dd), 6,99 (1H, d), 7,28 (1H, d).

Приклад 16А

4-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід, натрієва сіль (приклад сполуки формули (Ie))

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід (Метод L, 582мг), толуол-сульфонілхлорид (380мг) і DMAP (ISO мг) об'єднують і розчиняють у ДХМ (10мл) Додають триетиламін (0,3мл) і потім через 35хвил. другу порцію триетиламіну (0,3мл) Розчин перемішують 21год. і концентрують. Залишок перетирають з метанолом і потім з ТГФ і отримують тверду речовину (0,65г). Частину продукту (0,34г) розчиняють у теплому ДМСО (30мл). До цього розчину додають водний гідроксид натрію (1М, 6мл) і потім воду (200мл). Розчин залишають охолонути протягом ночі і збирають бажану сполуку (175мг) т. пл. 242-243°C, MS [M+H]<sup>+</sup> (ES+) 562/564.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц) δ (ДМСО) 1-27 (2H, qd), 1,51-1,60 (2H, m), 1,65 (2H, d), 1,88-1,94 (2H, m), 2,23 (1H, tt), 2,31 (3H, s), 2,32-2,43 (4H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 4,37-4,43 (1H, m), 6,98 (1H, dd), 7,18 (2H, d), 7,25 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,60 (2H, d).

Приклад 16В (приклад сполуки формули (Ie)) готують за методикою Прикладу 16А з рекристалізацією після хроматографії

Приклад	Сполука	MS [M+H] <sup>+</sup> (ES+)	<sup>1</sup> H ЯМР δ	т. пл. °C
---------	---------	-----------------------------	----------------------	-----------

1B Рекристалізаційний розчинник - ДМСО	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'- біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4- метилбензол-сульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,18-1,30 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 3H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 2H), 4,25- 4,33 (m, 3H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H); 0,7мл CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD (30% у D <sub>2</sub> O)	228,1-228,6
1C	N-[[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)- [1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4- метилбензол-сульфонамід	540/542	(CD <sub>3</sub> OD) 1,50-1,61 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,22- 3,40 (m, 5H), 4,40-4,49 (m, 2H), 4,70-4,76 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,27- 7,29 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H)	
1D Рекристалізаційний розчинник-метанол	4-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси) [1,4'- біпіперидин]-1'-іл]- карбоніл]бензолсульфонамід	546/548/550	(CD <sub>3</sub> OD) 1,18-1,28 (m, 2H), 1,61-1,75 (m, 4H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,70- 2,77 (m, 2H), 4,25-4,32 (m, 3H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,74- 7,77 (m, 2H); 0,7мл CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD (30% у D <sub>2</sub> O)	
1E	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'- біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-2- метилбензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,50-1,61 (m, 2H), 2,01-2,11, (m, 4H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,63- 2,73 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,25-3,43 (m, 5H), 4,43-4,52 (m, 2H), 4,63- 4,69 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,95- 7,99 (m, 1H)	160-161
1F	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'- біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]- бензолсульфонамід	512/514	(CD <sub>3</sub> OD) 1,17-1,33 (m, 2H), 1,59-1,76 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 3H), 2,47- 2,59 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 3H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,26- 7,36 (m, 4H), 7,76-7,81 (m, 2H); плюс 1 крапля 30% NaOD	207-214
1G	N-[[4-(4-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'- біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4- метилбензол-сульфонамід	506/508	(CD <sub>3</sub> OD) 1,49-1,61 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,15- 2,23 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,64- 2,73 (m, 2H), 3,22-3,39 (m, 5H), 4,39-4,48 (m, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,10- 7,17 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 2H)	
1H	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'- біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-2-	546/548	(CD <sub>3</sub> OD) 1,17-1,36 (m, 2H), 1,59-1,76 (m, 4H),	

	хлорбензолсульфонамід		1,85-1,97 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 3H), 2,47-2,59 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 3H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 4H), 7,94-8,01 (m, 1H); плюс 1 крапля 30% NaOD у D <sub>2</sub> O	
1I	N-[[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-хлорбензолсульфонамід	560/562/564	(CD <sub>3</sub> OD) 1,19-1,31 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 3H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H) 1 крапля 30% NaOD added у D <sub>2</sub> O	
1J	N-[[4-[(3,4-дихлорфеніл)-метил][1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	524/526	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,79 (3H, d), 7,32 (1H, d), 7,20 (2H, d), 7,13 (1H, d), 6,89 (1H, dd), 4,56 (2H, s), 3,55 (2H, d), 3,07 (1H, s), 2,62 (4H, s), 2,35 (5H, s), 2,02 (2H, d), 1,66 (7H, d)	147-172
1N	2-хлор-N-[[4-(2-хлор-4-флуорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-бензолсульфонамід	530/532	(CD <sub>3</sub> OD) 1,44-1,56 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 4H), 2,56-2,66 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 5H), 4,35-4,46 (m, 2H), 4,54-4,64 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,99-8,02 (m, 1H)	
1O	N-[[4-(2-хлор-4-флуорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	510/512	(CD <sub>3</sub> OD) 1,27-1,37 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 4H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,42-2,53 (m, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 4,34-4,45 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H) 0,7мл CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD (30% у D <sub>2</sub> O)	221-222
1P	N-[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-бензолсульфонамід	ES+526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,42-1,53 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,17-3,34 (m, 5H), 4,32-4,41 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H)	
1Q	N-[[4-(4-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	492/494	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,27-1,39 (2H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,51 (3H, m), 2,56-2,67 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 4,31-4,42 (3H, m), 6,89 (2H,	237-238

			d), 7,20-7,24 (4H, m), 7,76 (2H, d)	
1R	N-[[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	540/542	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,27-1,41 (2H, m), 1,78-1,88 (4H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,44-2,55 (3H, m), 2,44 (3H, s), 2,57-2,67 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,81-2,89 (2H, m), 4,35-4,51 (3H, m), 6,95 (1H, d), 7,19-7,34 (4H, m), 7,94 - 7,97 (1 H, m)	
1S	N-[[4-(2,4-дихлор-3-флуорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід		(CDCl <sub>3</sub> ) 1,61 (2H, q), 2,07 (4H, t), 2,28 (2H, t), 2,38 (3H, S), 2,70 (2H, t), 2,93-3,05 (1H, m), 3,12 (2H, t), 3,18-3,28 (2H, m), 4,45 (2H, d), 4,60-4,67 (1H, m), 6,79 (1H, dd), 7,24 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,80 (2H, d)	
1T	N-[[4-(4-хлор-2-метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	506/508	(CD <sub>3</sub> OD) 1,40-1,55 (3H, m), 1,91-2,03 (6H, m), 2,13 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,56-2,64 (3H, m), 3,23-3,30 (3H, m), 4,34-4,44 (2H, m), 4,50-4,56 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,00-7,07 (2H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m)	161
1U	2-хлор-N-[[4-(4-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,51-1,64 (3H, m), 2,05 (5H, d), 2,71 (3H, t), 3,33-3,40 (4H, m), 4,44-4,56 (3H, m), 4,61-4,68 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,42-7,45 (1H, m), 8,09 (1 H, dd)	164
1V	4-хлор-N-[[4-(4-хлор-2-метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,68-1,82 (2H, m), 2,09-2,15 (4H, m), 2,17-2,21 (3H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,99-3,14 (3H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 4,49-4,63 (3H, m), 6,68 (1H, d), 7,07-7,16 (2H, m), 7,36 (2H, d), 7,88 (2H, d)	160
1W	N-[[4-(2,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,27-1,40 (2H, m), 1,77-1,88 (4H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,42-2,55 (3H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 4,33-4,44 (2H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,21-7,25 (3H, m), 7,38 (1H, d), 7,76 (2H, d)	
1X	N-[[4-(3-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	492/494	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,30 (2H, q), 1,71-1,83 (4H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,40-2,50 (3H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 2,75-2,83 (2H, m), 4,32-4,43	172-178

			(3H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 7,22 (1H, t), 7,22 (2H, d), 7,76 (2H, d)	
1Y	2-хлор-N-[[4-(3-хлорфенокси)[1,4-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	512/514	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,30-1,43 (2H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,42-2,53 (3H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 4,35-4,46 (3H, m), 6,85-6,94 (3H, m), 7,22 (1H, t), 7,32-7,46 (3H, m), 8,08 (1H, dd)	180-186
1Z	N-[[4-(3-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	478/480	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,26-1,41 (2H, m), 1,69-1,85 (4H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,41-2,53 (3H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 4,34-4,46 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,22 (1H, dt), 7,39-7,46 (3H, m), 7,87-7,89 (2H, m)	197-206
1AA	2-хлор-N-[[4-(3-хлор-2-метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,32-1,43 (2H, m), 1,76-1,86 (4H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,46-2,55 (3H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 4,35-4,48 (3H, m), 6,88 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,08 (1H, t), 7,32-7,45 (3H, m), 8,08 (1H, dd)	223-234
1AB	N-[[4-(2-хлор-4-флуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	510/512	(DMCO) 1,17-1,46 (2H, m), 1,65-2,16 (8H, m), 2,57 (3H, s), 2,77-3,85 (6H, m), 4,12-4,32 (2H, m), 7,12-7,34 (5H, m), 7,46 (1H, dd), 7,78 (1H, d)	164-165
1AC	2-хлор-N-[[4-(2,4-дихлор-3-флуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	564/566/568	(DMCO) 1,20-1,50 (2H, m), 1,69-2,30 (7H, m), 2,88-3,60 (8H, m), 4,17-4,40 (1H, m), 7,10-7,27 (1H, m), 7,27-7,44 (3H, m), 7,57 (1H, t), 7,83-7,98 (1H, m)	172-173
1AD	4-хлор-N-[[4-(2,4-дихлор-3-флуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	564/566/568	(DMCO) 1,21-1,48 (2H, m), 1,64-2,25 (6H, m), 2,88-3,40 (9H, m), 4,10-4,41 (1H, m), 7,18 (1H, dd), 7,43 (2H, d), 7,56 (1H, t), 7,67-7,85 (2H, d)	167-168.
1AE	N-[[4-(2,4-дихлор-3-флуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	544/546	(DMCO) 1,21-1,42 (2H, m), 1,62-2,17 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,75-3,24 (7H, m), 4,09-4,35 (2H, m), 4,60-4,87 (1H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,28-7,37 (1H, m), 7,55 (1H, t), 7,80 (1H, d)	151-152
1AF	2-хлор-N-[[4-(4-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	512/514	(DMCO) 1,23-1,53 (2H, m), 1,62-2,39 (7H, m), 2,92-3,68 (6H, m), 4,13-4,44 (2H, m), 4,44-4,91 (1H, m), 6,95-7,17 (2H, m), 7,30-7,45 (5H, m), 7,82-8,01 (1H, m)	182-183
1AH	4-хлор-N-[[4-(4-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	512/514	(DMCO) 1,11-1,37 (3H, m), 1,47-2,20 (7H, m), 2,55-3,24 (6H, m), 4,04-	249-250

			4,64 (2H, m), 7,00 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,39 (2H, dt), 7,72 (2H, dt)	
1AI	N-[[4-(4-хлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	492/494	(DMCO) 1,14-1,43 (2H, m), 1,64-2,16 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,77-3,52 (7H, m), 4,15-4,32 (2H, m), 4,42-4,71 (1H, m), 7,02 (2H, d), 7,12-7,25 (2H, m), 7,25-7,39 (3H, m), 7,78 (1H, d)	153-154
1AJ	2-хлор-N-[[4-(2,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	546/548/550	(DMCO) 1,22-1,49 (2H, m), 1,65-2,27 (6H, m), 2,94-3,62 (8H, m), 4,15-4,43 (2H, m), 7,20-7,47 (5H, m) 7,62 (1H, s), 7,83-8,02 (1H, m)	162-163
1AK	4-хлор-N-[[4-(2,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	546/548/550	(DMCO) 1,14-1,50 (2H, m), 1,66-2,23 (6H, m), 2,83-3,48 (9H, m), 4,19-4,31 (1H, m), 7,29 (2H, d), 7,36-7,45 (2H, m), 7,61 (1H, d) 7,68-7,88 (2H, m)	169-170
1AL	N-[[4-(2,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	526/528	(CD <sub>3</sub> OD) 1,73-2,06 (6H, m), 2,42-2,63 (6H, m), 2,66 (3H, s), 2,78-2,92 (3H, m), 4,35-4,54 (3H, m), 7,08 (1H, d), 7,19-7,26 (3H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,91-8,02 (1H, m)	165-166
1AM	2-хлор-N-[[4-(3,4-дифлуорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	514/516	(DMCO) 1,28-1,47 (2H, m), 1,59-2,40 (6H, m), 2,90-3,60 (7H, m), 4,16-4,42 (2H, m), 4,44-4,92 (1H, m), 6,77-6,92 (1H, m), 7,07-7,45 (5H, m), 7,81-7,98 (1H, m)	165-166
1AN	N-[[4-(3,4-дифлуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	494	(DMCO) 1,20-1,48 (2H, m), 1,56-2,27 (6H, m), 2,55 (3H, s), 2,86-3,57 (8H, m), 4,04-4,64 (2H, m), 6,77-6,90 (1H, m), 7,11-7,46 (5H, m), 7,75-7,88 (1H, d)	147-148
1AO	N-[[4-(3,4-дифлуорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	494	(DMCO) 1,18-1,44 (2H, m), 1,57-2,20 (6H, m), 2,53 (3H, s), 2,63-3,53 (7H, m), 4,11-4,23 (2H, m), 4,38-4,67 (1H, m), 6,78-6,85 (1H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,22 (2H, d), 7,34 (1H, dd), 7,67 (2H, d)	140-141
1AP	N-[[4-(3-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	506/508	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,23-1,36 (2H, m), 1,80 (4H, d), 1,93-2,03 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,42-2,52 (3H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 4,33-4,45 (3H, m), 6,84 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,08 (1H, t), 7,21 (2H, d) 7,76 (2H, d)	206-210
1AQ	N-[[4-(3-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	492/494	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,28-1,45 (2H, m), 1,79-1,89 (4H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,42-2,70 (5H, m), 2,79-2,89 (2H, m),	173-186

			4,37-4,48 (3H, m), 6,89 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,09 (1H, td), 7,39-7,47 (3H, m), 7,87-7,92 (2H,))	
1AR	3-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	546/548/550	(CD <sub>3</sub> OD) 1,23-1,44 (4H, m), 1,70-1,87 (4H, m), 1,99 (2H, s), 2,49 (2H, d), 2,56-2,70 (1H, m), 2,83 (2H, s), 4,38 (3H, s), 6,88 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,33-7,45 (3H, m), 7,79 (1H, dd), 7,88 (1H, d)	145-155
1AS	N-[[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-флуорбензолсульфонамід	544/546	(CD <sub>3</sub> OD) 1,58 (2H, td), 2,00-2,08 (2H, m), 2,16 (4H, d), 2,46 (3H, s), 2,70 (2H, t), 3,32-3,46 (4H, m), 4,46 (2H, d), 4,58 (1H, s), 4,14 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,14 (2H, t), 7,30 (1 H, d), 7,88-7,94 (2H, m)	147-169
1AT	2-хлор-N-[[4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	560/562/564	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,28-1,45 (2H, m), 1,77-1,88 (4H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,46-2,56 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 4,36-4,51 (3H, m), 6,95 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,32-7,44 (3H, m), 8,08-8,11 (1H,m)	216
1AU	N-[[4-(3,4-дихлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	540/2	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,28-1,41 (2H, m), 1,76-1,85 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,43-2,56 (3H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,77-2,85 (2H, m), 4,34-4,47 (3H, m), 6,91 (1H, d), 7,22 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,76 (2H,d)	195-200
1AV	2-хлор-N-[[4-(3,4-дихлор-2-метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	560/562/564		171
2B	3-ціано-N-[[4-0,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	537/539	(CD <sub>3</sub> OD) 1,27-1,40 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 4H), 1,96-2,04 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 3H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 2H), 4,33-4,42 (m, 3H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,21-8,22 (m, 1H); плюс 1 крапля NaOD	
2C	N-[[4-(4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-3-(трифлуорметил)бензолсульфонамід	580/582	(CD <sub>3</sub> OD) 1,40-1,53 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 2,01 -2,16 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,17-3,36 (m, 5H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,55-4,62 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1 H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 8,09 (s, 1H)	170-180

2D	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метоксибензолсульфонамід	542/544	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,28-1,40 (2H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,42-2,53 (3H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,34-4,42 (3H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,79-7,83 (2H, m)	
2E	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2,4,5-трифлуорбензолсульфонамід	566/568	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,28-1,43 (2H, m), 1,70-1,85 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,43-2,54 (3H, m), 2,57-2,69 (2H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 4,33-4,43 (3H, m), 6,88 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,20 (1H, ddd), 7,37 (1H, d), 7,79 (1H, ddd)	223-228
2F	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2,5-дифлуорбензолсульфонамід	548/550	(CD <sub>3</sub> OD) 1,51-1,63 (2H, m), 2,00-2,09 (4H, m), 2,09-2,27 (3H, m), 2,65-2,76 (2H, m), 3,32-3,46 (4H, m), 4,41-4,54 (2H, m), 4,63-4,73 (1H, m), 6,97 (1H, dd), 7,12-7,24 (3H, m), 7,43 (1H, d), 7,59-7,63 (1H, m)	212-222
2G	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-(диметиламіно)-бензолсульфонамід	555/557	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,25-1,34 (2H, m), 1,66-1,77 (4H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,39-2,47 (3H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 2,75-2,83 (2H, m), 2,97 (6H, s), 4,31-4,43 (3H, m), 6,67-6,70 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,64-7,68 (2H, m)	194-196
2H	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метоксибензолсульфонамід	542/544	(CD <sub>3</sub> OD) 1,28-1,41 (2H, m), 1,71-1,84 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,42-2,53 (3H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,35-4,44 (3H, m), 6,88 (1H, dd), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,10 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,40-7,44 (1H, m), 7,87 (1H, dd)	215-218
2I	4-бром-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід	590/592/594		220-223
2J	3,5-дихлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензол-	580/52/584		
2K	Метил 2-[[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]аміно]-сульфазоніл]-	570/572		
2L	2-бром-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфо-	590/592/594		
2P	2,5-дихлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-3-тіофенсульфонамід	586/588/590		
2Q	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-(трифлуорметокси)бензолсульфонамід	596/598		



2R	4-бром -N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-тіофенсульфонамід	596/598/600		
2S	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-(трифлуорметокси)бензол-	596/598		
2T	5-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2,4-дифлуорбензолсульфонамід	582/584/586		
2U	4-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2,5-дифлуорбензолсульфонамід	582/584/586		
2V	3-хлор-N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-5-флуор-2-метилбензолсульфонамід	578/580/582		
2X	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2,6-диметилбензолсульфонамід	540/542	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,53 (2H, dd), 1,98-2,24 (7H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 2,72 (6H, s), 3,20-3,39 (4H, m), 4,43 (2H, d), 4,63-4,69 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 7,05 (2H, d), 7, 14 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,42 (1H, d)	
2Y	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-(диметиламіно)-бензолсульфон-	555/557	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,27-1,42 (2H, m), 1,70-1,86 (4H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,41-2,54 (3H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,73 (6H, s), 2,80-2,88 (2H, m), 4,35-4,47 (3H, m), 6,88 (1H, dd), 7,08-7,14 (2H, m), 7,30-7,43 (3H, m), 7,98 (1H, dd)	
2Z	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-(етиламіно)-бензолсульфонамід	555/557	(DMCO) 1,15 (3H, t), 1,20-1,28 (2H, m), 1,53-1,63 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,37-2,47 (3H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 3,08 (2H, dt), 3,94-4,01 (2H, m), 4,39-4,47 (1H, m), 6,38-6,43 (1H, m), 6,53-6,58 (2H, m), 6,97 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,48-7,51 (1H, m)	
5B	N-бензоіл-4-(4-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	492/494	(CD <sub>3</sub> OD) 1,57-1,73 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 3H), 8,04 (d, 2H); (плюс 1 крапля 30% NaOD у D <sub>2</sub> O)	237-238
5C	N-бензоіл-4-[(3,4-дихлорфеніл)-метил]-[1,4'-біпіперидин]-1-сульфонамід	510/512	(CD <sub>3</sub> OD) 8,00 (2H, dt), 7,43-7,37 (2H, m), 7,36-7,29 (3H, m), 7,09 (1H, dd), 3,81 (2H, d), 2,94 (2H, d), 2,74 (2H, t), 2,53 (2H, d), 2,35 (1H, t), 2,18 (2H, t), 1,89 (3H, s), 1,67-1,48 (5H, m), 1,33-1,21 (2H, m)	193-196
5D	N-бензоіл-4-(3,4-дихлор-2-	526/528	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля	198-199

	метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід		NaOD) 1,58-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 2,74-2,88 (4H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,40-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,31-7,36 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 8,00-8,03 (2H, m)	
5E	N-бензоіл-4-(2,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	512/514	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,58-1,70 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 2,74-2,82 (2H, m), 2,84-2,92 (2H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 8,00-8,03 (2H, m)	233-235
6B	Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-піперидиніл]-циклогексил]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід	525/527	(CD <sub>3</sub> OD) 1,33 (4H, d), 1,66-1,79 (2H, m), 1,83-2,12 (7H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,50 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,78-2,89 (2H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 7,22 (2H, d), 7,30-7,34 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,98 (1H, d)	
6C	Транс N[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2-метоксибензолсульфонамід	541/543	(CD <sub>3</sub> OD) 1,27-1,45 (4H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,85-2,19 (7H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 2,80-2,91 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,33-4,44 (1H, m), 6,85-7,13 (4H, m), 7,35-7,50 (2H, m), 7,87-7,92 (1H, m)	
6D	Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-2,6-диметилбензолсульфонамід	539/541	(CD <sub>3</sub> OD) 1,34 (4H, d), 1,64-1,80 (2H, m), 1,85-2,14 (7H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,45-2,57 (2H, m), 2,73 (6H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 4,32-4,41 (1H, m), 6,85-6,92 (1H, m), 7,00-7,21 (4H, m), 7,38 (1H, d)	
6E	Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-перидиніл]циклогексил]карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	525/527/529	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,26-1,41 (4H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,88-2,13 (7H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,53 (2H, s), 2,86 (2H, s), 4,40 (1H, s), 6,90 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,79 (2H, d)	
6F	Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-піперидиніл]циклогексил]карбоніл]-бензолсульфонамід	511/513/515	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 6,78 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,30-7,38 (3H, m), 7,76-7,83 (2H, m) (лише для ароматичної зони)	
6G	Транс N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1'-піперидиніл]-циклогексил]-карбоніл]-4-	554/556/558	(CD <sub>3</sub> OD плюс 1 крапля NaOD) 1,27-1,46 (4H,	

	(диметиламіно)-бензолсульфонамід		m), 1,71-1,85 (2H, m), 1,88-2,12 (7H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,53 (2H, t), 2,86 (2H, d), 3,03 (6H, s), 4,36-4,45 (1H, m), 6,73 (2H, d), 6,91 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,74 (2H, d)	
8B	N-(S-ціанобензоїл)-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	537/539	(DMCO) 1,55-1,80 (4H, m), 1,92-2,18 (6H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 3,00-3,26 (4H, m), 3,59-3,77 (2H, m), 6,96-7,11 (1H, m), 7,29-7,41 (1H, m), 7,44-7,63 (2H, m), 7,85 (1H, d), 8,21, (2H, dt)	254-255
8C	4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(4-флуоробензоїл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	530/532	(DMCO) 1,55-1,80 (3H, m), 1,92-2,18 (6H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 3,00-3,26 (4H, m), 3,59-3,77 (2H, m), 3,59-3,78 (1H, m), 6,89-7,24 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,96 (2H, dd)	141-143
8D	4-(3,4-дихлорфенокси)-N-[3-(метилсульфоніл)-бензоїл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	590/592	(DMCO) 1,46-2,20 (10H, m), 2,62-2,80 (6H, m), 3,24 (3H, s), 3,66-3,76 (2H, m), 7,04 (1H, S), 7,35 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,23 (1H, dt), 8,42 (1H, t)	244-246
8E	4-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-[3-(метилсульфоніл)-бензоїл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	570/572	(DMCO) 1,51-1,79 (4H, m), 1,91-2,24 (8H, m), 2,64-2,75 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,66-3,75 (2H, m), 4,43-4,81 (1H, m), 6,98-7,05 (1H, m), 7,19 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,94 (1H, d), 8,23 (1H, dt), 8,42 (1H, t)	235-236
8F	N-(2-хлорбензоїл)-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	546/548/550	(DMCO) 1,44-1,73 (4H, m), 1,86-2,17 (6H, m), 2,63-2,77 (2H, m), 3,03-3,16 (4H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,32-7,42 (3H, m), 7,54 (1H, d), 7,92 (2H, dt)	187-188
8G	N-(4-хлорбензоїл)-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	546/548/550	(DMCO) 0,92-2,22 (11H, m), 2,57-2,78 (6H, m), 3,63-3,77 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,31-7,41 (3H, m), 7,54 (1H, d), 7,92 (2H, dd)	156-157
8H	N-(4-хлорбензоїл)-4-(4-хлор-2-метилфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	526/528	(DMCO) 1,02-1,61 (4H, m), 1,63-2,03 (3H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,56-2,69 (3H, m), 2,97-3,14 (4H, m), 3,52-3,78 (2H, m), 7,00 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,32-7,39 (2H, m), 7,91 (2H, dt)	138-139
9B	4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(2-метоксибензоїл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	542/544	(DMCO) 0,95-1,31 (3H, m), 1,31-1,96 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,57-2,75 (7H, m), 3,55-3,73 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,26 (1H,	202-203

			d), 7,47 (3H, dd)	
9C	4-(3,4-дихлорфенокси)-N-(4-метоксибензоїл)-[1,4'-біпіперидин]-1-сульфонамід	542/544	(DMCO) 1,40-2,19 (6H, m), 2,70-2,89 (5H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,68-3,79 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,43-4,66 (1H, m), 6,95 (2H, d), 7,01 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,90 (2H, dd)	142-143
10B	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-2-метилбензолсульфонамід, натрієва сіль	526/528	(DMCO) 1,16 (2H, qd), 1,50-1,61 (4H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,28-2,46 (5H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 4,18-4,27 (2H, m), 4,39 (1H, септет), 6,97 (1H, dd), 7,11 (2H, t), 7,20 (1H, td), 7,25 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,74 (1H, d)	
10C	N-[[4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-бензолсульфонамід, натрієва сіль	512/514	(DMCO) 1,16 (2H, qd), 1,49-1,62 (4H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,27-2,46 (5H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 4,17-4,26 (2H, m), 4,39 (1H, септет), 6,97 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,29-7,33 (3H, m), 7,48 (1H, d), 7,69-7,72 (2H, m)	
10D	N-[[4-(4-хлор-2-метилфенокси)[1,4'-біпіперидин]-1'-іл]-карбоніл]-4-метилбензолсульфонамід	506/508	(DMCO) 1,10-1,21 (2H, m), 1,54-1,65 (4H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,12 (3H, d), 2,30-2,46 (5H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 4,20 (2H, d), 4,32-4,39 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,10 (2H, d), 7,13 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,58 (2H, d)	
16B	4-(3,4-дихлорфенокси)-N-[[4-(1,1-диметилетил)феніл] сульфоніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід	604/606/608		274-276 рекристалізація з ДМСО-метанолу

Далі розглядається приготування деяких інтермедіатів.

Метод А

[1,4']біпіперидиніл-4-ол

Трет-бутиловий естер 4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти (20г) і 4-гідроксипіперидин (6,1г) перемішують у дихлоретані (200мл) разом з оцтовою кислотою (4мл) при КТ протягом 30хв. Додають триацетоксиборгідрид натрію (23г) і суміш перемішують при КТ протягом ночі. Суміш випаровують до сухості і залишок вносять у воду, екстрагують діетилен-тером (3×200мл), підключають до рН 9-10 і екстрагують ДХМ (3×200мл). Екстракти ДХМ об'єднують, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і випаровують, одержуючи масло (19г), яке розчиняють у метанолі (300мл) і обробляють концентрованою гідрохлоридною кислотою (5мл). Суміш перемішують протягом ночі, випаровують до сухості і одержують у залишку бажану сполуку як гідрохлоридну сіль (15г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>) δ 1,6-2,4 (m, 9H), 2,8-3,5 (m, 8H), 3,62 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 9,29 і 9,059 (bs, 2H), 10,9 і 11,09 (bs, 1H).

Метод В

4-(3,4-дихлорфенокси)піперидин

Стадія а: трет-бутил 4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидинкарбоксилат

Діетилазодикарбоксилат (41,0мл) додають до розчину трифенілфосфіну (62,9г) у ТГФ (800мл) при 0°C. Через 15хв. додають 3,4-дихлорфенол (39,1г), ще через 15хв. краплями додають трет-бутил 4-гідрокси-1-піперидинкарбоксилат (48,3г) у ТГФ (400мл) протягом 30хв. Розчин перемішують при кімнатній температурі 16год. і концентрують невеликого об'єму. Очищення хроматографією (етилацетат:ізогексан 95:5) дає проміжну сполуку у вигляді масла (61,3г).

MS: APCI(+ve): 246/248 (M-БОК+2H)

Стадія b: 4-(3,4-дихлорфенокси)піперидин

Продукт стадії а розчиняють у ДХМ (600мл) і додають трифлуороцтову кислоту (300мл). Через 24год. при кімнатній температурі розчин випаровують і одержану смолу перетирають з етером і отримують проміжний продукт у вигляді твердої речовини (36,6г). Вільну основу вивільняють доданням водного NaOH (2M) і екстрагують етилацетатом і після випаровування розчинника отримують бажану сполуку у вигляді смоли (25г).

<sup>1</sup>H ЯМР: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,77 (1H, br s), 2,05-2,26 (4H, m), 3,20-3,49 (4H, m), 4,61 (1H, s), 6,69-7,52 (3H, m).

Метод С

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4']-біпіперидин

Стадія а: трет-бутиловий естер 4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти

4-(3,4-дихлорфенокси)піперидин (1,5г) розчиняють у 1,2-дихлоретані (21мл). Додають І-бок-4-піперидон (1,21г) і потім NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,21г) і оцтову кислоту (0,37г). Через 18 год. при кімнатній температурі додають водний розчин NaOH (1М) і діетилетер. Продукт екстрагують діетилетером, об'єднані органічні екстракти сушать з MgSO<sub>4</sub> і концентрують. Очищення хроматографією (ДХМ:метанол 92:8) дає проміжний продукт (1,97г; MS: APCI(+ve): 429/431 (M+H)).

Стадія б: 4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4']біпіперидин

Продукт стадії а розчиняють у ДХМ (30мл) і додають трифлуороцтову кислоту (15мл). Через 4 год. при кімнатній температурі розчин випаровують і одержану смолу перетирають з етером і отримують трифлуорацетатну сіль проміжного продукту у вигляді твердої речовини (1,15г). Вільну основу вивільняють доданням водного NaOH (2М) і екстрагують етилацетатом і після випаровування розчинника отримують проміжну сполуку у вигляді твердої речовини (0,68г).

<sup>1</sup>H ЯМР: δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,38-1,51 (2H, m), 1,74-2,02 (6H, m), 2,38-2,50 (3H, m), 2,56-2,61 (2H, m), 2,79-2,86 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 4,22-4,28 (1H, m), 6,73-7,32 (3H, m).

Ці інтермедіати одержують, як це описано у Методі С:

	MS: (M+H)
4-(4-хлор-2-метилфенокси)-1,4'-біпіперидин	309/311
4-(2-хлор-4-флуорфенокси)-1,4'-біпіперидин	313/315
4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин	297
4-(2,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин	329/331
4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-1,4'-біпіперидин	343/345
4-(3,4-дихлор-2-метилфенокси)-1,4'-біпіперидин	343/345
<sup>1</sup> 4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-1,4'-біпіперидин	327/329
<sup>2</sup> 2-([1,4'-біпіперидин]-4-ілокси)-5-хлор-піридин	3

<sup>1</sup> - вихідний матеріал згідно з DE19837386

<sup>2</sup> - вихідний матеріал згідно з WO 00/12478

<sup>1</sup>H ЯМР (399,978МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (2H, qd), 1,74-1,86 (5H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,38-2,42 (1H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,60 (2H, td), 2,82-2,87 (2H, m), 3,15 (2H, d), 4,98 (1H, septet), 6,66 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 8,06 (1H, d).

Метод D

4-(3-хлор-4-флуорфенокси)піперидин

ДЕАД (0,43мл) додають до розчину трифенілфосфіну (0,72г), 3-хлор-4-флуорфенілу (0,403г) і трет-бутилового естеру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (0,5г) у ТГФ при КТ. Одержану суміш перемішують протягом ночі, додають HCl у діоксані (2мл 4М) і суміш перемішують при КТ протягом ночі, після чого випаровують до сухості і додають триетиламін (5мл). Суміш випаровують і залишок розчиняють у метанолі (10мл), вносять у картридж SCX (Varian, 10 г, картридж SCX від International Sorbent Technology Isolute® Hach SCX-2) і елюють спочатку метанолом і потім 10%NH<sub>3</sub> у метанолі. Основні фракції об'єднують, випаровують і отримують продукт у вигляді масла (0,6г).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,946МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,34-1,46 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 3,22-3,39 (1H, m), 4,39 (1H, septet), 6,92-6,98 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,30 (1H, t).

Ці інтермедіати одержують, як це описано у Методі С:

	MS: (M+H)
4-(4-хлор-2-метилфенокси)-піперидин	226/228
4-(4-хлор-3-флуорфенокси)-піперидин	230/232
4-(4-хлор-2-метоксифенокси)-піперидин	242/244
4-(4-флуор-2-метоксифенокси)-піперидин	226
4-(4-метоксифенокси)-піперидин	208
4-р-толілоксипіперидин	192
4-(4-хлор-3-метилфенокси)-піперидин	226/228
4-(4-хлорфенокси)-піперидин	212/214
4-(4-флуорофенокси)-піперидин	196
4-(2,4-дихлорфенокси)-піперидин	246/248
4-(2-хлор-4-флуорфенокси)-піперидин	230/232
4-(2,4-дифлуорфенокси)-піперидин	214
4-(4-хлор-2-флуорфенокси)-піперидин	230/232

4-(4-флуоро-2-метилфенокси)-піперидин	210
4-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-піперидин	240/242
4-(2,3-дихлорфенокси)-піперидин	246/248
4-(2,5-дихлорфенокси)-піперидин	246/248
4-(2-хлор-4-метилфенокси)-піперидин	226/228
4-(2-хлор-5-метилфенокси)-піперидин	226/228
1-[3-метил-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]-етанон	234
4-(2-хлор-6-метилфенокси)-піперидин	226/228
4-(4-хлор-2-етилфенокси)-піперидин	240/242
7-(піперидин-4-ілокси)-хінолін	229
4-(2-трет-бутилфенокси)-піперидин	234
4-(індан-5-ілокси)-піперидин	218
4-(4-хлор-2-циклогексилфенокси)-піперидин	294/296
5-хлор-2-(піперидин-4-ілокси)-бензамід	255/257
4-(4-хлор-2-ізоксаксазол-5-іл-фенокси)-піперидин	279/281
4-(5-хлор-2-метилфенокси)-піперидин	226/228
4-феноксипіперидин	178
4-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-піперидин	260/262
4-(3-хлор-4-метилфенокси)-піперидин	226/228
5-хлор-2-(піперидин-4-ілокси)-бензонітрил	237/239
4-(2,4-дихлор-3-метилфенокси)-піперидин	260/262
4-(2-етил-4-флуорфенокси)-піперидин	224
4-(4-метансульфонілфенокси)-піперидин	297
4-(3,4-дихлор-2-метилфенокси)-піперидин	260/262

#### Метод Е

4-(3,4-дихлорфенокси)-4'-метил-1,4'-біпіперидиндигідрохлорид

а) 1,1-диметилетил 4'-ціано-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат 4-(3,4-дихлорфеноксипіперидин) (Метод В, стадія b, 500мг) розчиняють у дихлоретані (2мл) з l-бок-4-піперидоном (446мг) Додають тетраізопропоксид титану (0,85мл) і суміш перемішують протягом ночі. Розчинник випаровують і додають толуол (5мл) і потім цjanід діетилалюмінію (3мл, 1М розчин у толуол). Суміш перемішують 3год., потім додають етилацетат (5мл) і воду (0,5мл), і суміш перемішують ще 2год. Суміш фільтрують через фільтрувальний папір GF і випаровують, отримуючи проміжну сполуку (912мг, MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI<sup>+</sup>) 454/456).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,36 (s, 9H), 1,57-1,77 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,82 (dt, 2H), 4,31-4,40 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,29 (d, 1H).

б) 1,1-диметилетил 4-(3,4-дихлорфенокси)-4'-метил-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат

1,1-диметилетил 4'-ціано-4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (100мг) розчиняють у ТГФ (6мл). Додають метилмагнійбромід (3М у етері 220мкл) і суміш перемішують при КТ 2год. Додають ще метилмагнійбромід (220мкл), і розчин перемішують ще 60год. Додають водний насичений розчин карбонату калію, і суміш екстрагують ДХМ Органічну фазу сушать, фільтрують і випаровують, отримуючи проміжну сполуку (100мг, MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI<sup>+</sup>) 443/445).

<sup>1</sup>H ЯМР (299,945МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,01 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,69-1,84 (m, 4H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,62-3,89 (m, 2H), 4,32-4,41 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

с) 4-(3,4-дихлорфенокси)-4'-метил-1,4'-біпіперидин дигідрохлорид

1,1-диметилетил 4-(3,4-дихлорфенокси)-4'-метил-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилат (100мг) розчиняють в етанолі (5мл), додають гідрогенхлорид (2мл 4М у діоксані) і розчин перемішують протягом ночі. Додають ще розчину гідрогенхлориду (2мл) і суміш перемішують ще 2год. Розчинники випаровують і отримують бажану сполуку (95мг; MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI<sup>+</sup>) 343/345).

#### Метод F

Транс 4-(4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл)-циклогексанкарбоксилат натрію

а) Етил 4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат

4-(3,4-дихлорфенокси)піперидин (Метод В, 1,44г), етил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (1,0г) і оцтову кислоту (0,34мл) об'єднують у ТГФ (10мл) і розчин охолоджують у льоду. Додають триацетоксиборгдрид натрію (1,45г) і суміш перемішують протягом ночі і залишають досягти кімнатної температури. Реакційну суміш вливають з перемішуванням у насичений водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагують етилацетатом тричі, органічні фази промивають розсоллом, сушать, фільтрують і випаровують. Залишок очищують на картриджі SCX (International Sorbent Technology Isolute® Flash SCX-2), промивають метанолом

і продукт елюють 0,7М амонію у метанолі. Подальше очищення хроматографією (кремнезем, 90:9:1 ДХМ:метанол:триетиламін) дає бажану сполуку (1,59г; MS [M+H]<sup>+</sup> (APCI+) 400/402) як суміш цис/трансїзомерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23 (t), 1,25 (t), 1,28-1,59 (m), 1,70-1,81 (m), 1,96-2,07 (m), 2,17-2,27 (m), 2,32-2,40 (m), 2,45-2,56 (m), 2,58-2,61 (m), 2,80-2,89 (m), 3,30 (квінтет), 4,10 (q), 4,14 (q), 4,34-4,40 (m), 6,88 (dd), 6,88 (dd), 7,09 (d), 7,09 (d), 7,37 (d), 7,37 (d).

б) Транс 4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат натрію

Етил 4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат (0,97г) додають до розчину етоксиду натрію в етанолі (приготовленого з натрію 1,28г) і етанолу (100мл). Розчин гріють під зворотним холодильником протягом ночі. Додають оцтову кислоту і розчинник випаровують. До залишку додають етилацетат, воду і гідроксид натрію і утворену нерозчинну білу тверду речовину збирають фільтруванням і сушать у вакуумі, отримуючи проміжну сполуку (469мг; MS [M-Na]<sup>+</sup> (APCI-) 370/372), що містить ацетат натрію.

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,27-1,38 (m, 2H), 1,46 (q, 2H), 1,72 -1,81 (m, 2H), 1,95 -2,09 (m, 7H), 2,40 (t, 1H), 2,55 (td, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H), 4,39 (септет, 1 H), 6,89 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

Метод G

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-сульфонамід

4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин (5г, 0,0152моль) і сульфамід (1,45г, 0,0152моль) перемішують разом у діоксані (150мл) під зворотним холодильником протягом 24год. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують до сухості і залишок перетирають з етером і отримують бажану сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (5г; MS APCI 409/411 (M+H)).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, DMSO) δ 1,38-2,03 (m, 6H), 2,25-2,45 (m, 6H), 2,66 -2,84 (m, 3H), 3,41-3,53 (m, 2H), 4,35-4,47 (m, 1H), 6,31-6,45 (m, 2H), 6,91-7,03 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 1H).

Метод H

4-(3,4-дихлорфенокси)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксамід

4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин (2,0г) розчиняють у льодяній оцтовій кислоті (0,608мл), розчин розбавляють водою (6мл) і з перемішуванням додають до розчину ціанату натрію (0,395г) у теплій воді (3мл). Реакцію відстоюють 30хвил. і додають 2М розчин гідроксиду натрію, доки розчин не стане лужним. Одержаний осад збирають, промивають водою і потім ДХМ і сушать, одержуючи проміжну сполуку (1,3г; ES+ 372/374).

<sup>1</sup>H ЯМР (399,98МГц, DMSO) δ 1,20-1,31 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 3H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,37-4,44 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,49 (d, 1H).

Метод I

2,4-дихлор-3-флуорфенол

а) N,N-діетил-4-хлор-3-флуорфенілкарбамат

Розчин 4-хлор-3-флуорфенолу (26,9г) і діетилкарбамоїлхлориду (25г) у піридині (100мл) гріють при 100°C протягом 12год. і залишають охолонути. Додають воду (100мл) і продукт екстрагують діетилетер/пентаном 1:1) (50мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивають HCl (2М, 70мл), NaOH (2М, 75мл) і сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і випаровують, отримуючи проміжну сполуку у вигляді масла (37,7г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,18-1,26 (6H, m), 3,35-3,44 (4H, m), 6,90 (1H, ddd), 6,99-7,02 (1H, m), 7,35 (1H, t).

б) N,N-діетил-2,4-дихлор-3-флуорфенілкарбамат

До розчину N,N-діетил-4-хлор-3-флуорфенілкарбамату (15г) у ТГФ (100мл) і ТМЕДА (9,7мл) при -90°C додають secBuLi (1,3М, 49,5мл), підтримуючи температуру між -80°C і -90°C. Суміш перемішують при -80°C 2год. Додають розчин 1,1,1,2,2,2-гексахлоретану (17,39г) у ТГФ (50мл). Протягом цього періоду реакцію залишають досягти температури 0°C. Додають воду (50мл) і продукт екстрагують пентаном. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрують. Випарювання розчинника і очищення РХВТ (колонка Waters XTerra®) (градієнт, (25% MeCN/ NH<sub>3</sub>(aq) (0,1%) до 95% MeCN/NH<sub>3</sub>(aq) (0,1%)) дає проміжну сполуку у вигляді масла (9,3г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,19-1,32 (6H, m), 3,36-3,51 (4H, m), 7,03 (1H, dq), 7,26-7,33 (1H, m).

2,4-дихлор-3-флуорфенол

N,N-діетил-2,4-дихлор-3-флуорфенілкарбамат (8,14г) розчиняють у ТГФ (17мл). Краплями додають розчин алюмогідриду літію (33мл 1М у ТГФ) і одержаний розчин перемішують протягом ночі. Додають етанол і потім гідрохлоридну кислоту (2М, 17мл). Одержану суспензію фільтрують і тверду речовину промивають етером. Фази розділяють, водну фазу екстрагують тричі етером і об'єднані органічні фази сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують і випаровують, отримуючи бажану сполуку (3,4г).

<sup>1</sup>H ЯМР δ (CD<sub>3</sub>OD) 6,65 (1H, dd), 7,11 (1H, t).

Метод J

2,6-диметилбензолсульфонамід

До розчину 2,6-диметилбензолтіолу (2мл) у воді (20мл), вводять хлорний газ, і протягом 15хвил. одержують осад оранжевої твердої речовини. Реакцію залишають перемішуватись у закритій колбі протягом 60хвил., додають з надлишкою розчин амонію (0,88г) і суміш залишають перемішуватись на 12год. Реакцію випаровують для видалення амонію і потім фільтрують. Тверду речовину промивають водою і потім ізогексаном і отримують бажану сполуку. MS [M-H]<sup>-</sup> (ES-) 184.

<sup>1</sup>H ЯМР δ (DMSO) 2,59 (6H, s), 7,18 (2H, d), 7,27 (2H, s), 7,30 (1H, t).

Метод K

Транс 4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбонова кислота

а) Транс етил-4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат

Етил-4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат (метод F, стадія а, 0,97г) додають до розчину етоксиду натрію, приготовленого з натрію (1,28г) і етанолу (100мл). Одержаний розчин гріють під зворотним холодильником 18год. Додають оцтову кислоту (0,1мл) і розчинник випаровують. До залишку додають етилацетат, воду water і гідроксид натрію і розділяють. Водну фазу екстрагують двічі

сумішшю етилацетат-метанол і об'єднані органічні фази промивають розсолем, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і випарюють, отримуючи проміжну сполуку у вигляді масла. MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (APCI+) 400/402.

$^1\text{H}$  ЯМР головного ізомера (прибл. відношення 3,5:1)  $\delta$  (ацетон) 1,20 (3H, t), 1,27-1,46 (4H, m), 1,57-1,71 (3H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 1,95-2,02 (4H, m), 2,15-2,23 (1H, m), 2,27-2,41 (2H, m), 2,46 (2H, ddd), 4,06 (2H, q), 4,40 (1H, септет), 6,95 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,43 (1H, d).

б) Транс 4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбонова кислота

Транс етил-4-[4-(3,4-дихлорфенокси)-1-піперидиніл]-циклогексанкарбоксилат (0,8г) розчиняють у  $t\text{-BuOH}$  (180мл) при  $38^\circ\text{C}$ . Додають порошок ліпази *Candia rugosa* (3г). Суміш перемішують 30хв., потім протягом 4год. додають воду (20мл), і потім перемішують протягом 48год. і фільтрують. Ензим промивають сумішшю 9:1  $t\text{-BuOH}$  і води (2×20мл) і фільтрат випаровують. Додають до залишку етилацетат і декантують. Одержану тверду речовину розчиняють у метанолі/ДМСО і очищують РХВТ (колонка Waters XTerra® з розбавленням зразка у колонці) (градієнт, (5%  $\text{MeCN}/\text{NH}_3(\text{aq})$  (0,2%) to 40%  $\text{MeCN}/\text{NH}_3(\text{aq})$  (0,2%)) і одержують бажану сполуку (44г) у вигляді білої твердої речовини, т. пл.  $167\text{--}168^\circ\text{C}$ . MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ES+) 372/374.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta_{\text{ДМСО}}$  1,19-1,36 (4H, m), 1,50-1,59 (2H, m), 1,78 (2H, d), 1,87-1,96 (4H, m), 2,09 (1H, td), 2,24-2,32 (1H, m), 2,38 (2H, td), 2,72 (2H, dt), 4,39 (1H, септет), 6,97 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,49 (1H, d).

Метод L

1,1-диметилетил [4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]сульфонілкарбамат

Трет-бутанол (0,48мл) у ДХМ (2мл) додають до розчину хлорсульфонілізоціанату (0,43мл) у ДХМ (5мл) з перемішуванням при  $0^\circ\text{C}$ . Одержаний розчин додають до розчину 4-(3,4-дихлорфенокси)-1,4'-біпіперидину (1,6г) і триетиламіну (0,77мл) у ДХМ (20мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Після двогодинного перемішування при  $0^\circ\text{C}$  реакційну суміш промивають 0,1М гідрохлоридною кислотою (30мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і випарюють. Залишок перетирають з діетилетером (20мл) і одержують бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,9г).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta_{\text{ДМСО}}$  1-44 (9H, s), 1,64-1,77 (2H, m), 1,94-2,08 (2H, m), 2,15-2,27 (4H, m), 2,86 (2H, t), 3,03-3,18 (2H, m), 3,28-3,53 (3H, m), 3,76 (2H, d), 4,59-4,81 (1H, m), 6,99-7,11 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,52-7,58 (1H, m).

Приклад 17

Фармакологічний аналіз: кількісний аналіз потоку кальцію  $[\text{Ca}^{2+}]$

Еозинофіли людини

Еозинофіли людини були ізольовані з антикоагульованої через EDTA периферійної крові, як це було описано у (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145,105-110). Клітини були ресуспендовані ( $5 \times 10^6 \text{мл}^{-1}$ ) і завантажені 5мкМ FLUO-3/AM + Pluronic F127 2,2(мкл/мл (Molecular Probes) у слабкому розчині калію (LKS; NaCl 118мМ,  $\text{MgSO}_4$  0,8мМ, глюкоза 5,5мМ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  8,5мМ, KCl 5мМ, HEPES 20мМ,  $\text{CaCl}_2$  1,8мМ, BSA 0,1%, pH 7,4) протягом 1год. при кімнатній температурі. Після цього клітини були центрифуговані при 200g протягом 5хв. і ресуспендовані у LKS при  $2,5 \times 10^6 \text{мл}^{-1}$ . Далі клітини були перенесені у 96-гніздові плати планшети FLIP (планшети Poly-D-Lysine з Becton Dickinson попередньо інкубовані з 5мкМ фібронектином протягом 2год.), по 25мкл/гніздо. Планшети були центрифуговані при 200g протягом 5хв. і клітини були промиті двічі LKS (200мкл при кімнатній температурі).

Сполуку Прикладів розчиняли у ДМСО. Аналіз ініціювали доданням еотаксину у концентрації  $A_{50}$  і вели моніторинг тимчасового підвищення флюоресценції fluo-3 ( $I_{\text{EX}}=490\text{нм}$  і  $I_{\text{EM}}=520\text{нм}$ ) з використанням FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Було виявлено, що сполуки Прикладів є антагоністами, якщо інгібування підвищення флюоресценції, індукованої еотаксином (селективний агоніст CCR3) залежало від концентрації. Концентрація антагоніста, потрібна для інгібування флюоресценції на 50% може бути використана для визначення  $\text{IC}_{50}$  для антагоніста на рецепторі CCR3.

Хемотаксис еозинофілу людини

Еозинофіли людини були ізольовані з антикоагульованої через EDTA периферійної крові, як це було описано вище. Клітини були ресуспендовані при  $10 \times 10^6 \text{мл}^{-1}$  у RPMI з 200IU/мл пеніциліну, 200мкг/мл сульфату стрептоміцину з доданням 10% HIFCS, при кімнатній температурі.

Еозинофіли (700мкл) були попередньо інкубовані протягом 15хв. при  $37^\circ\text{C}$  з 7мкл носія або сполуки (100х потрібна кінцева концентрація у 10% ДМСО). Хемотаксисний планшет ChemoTx, пори 3мкм, Neuporprobe) був завантажений 28-ма мкл еотаксину концентрацією від 0,1 до 100нМ (селективний агоніст CCR3 у таких концентраціях), який містив сполуки Прикладів або розчинник, до нижчих гнізд планшета.

На гнізда був накладений фільтр і на нього були внесені 25мкл суспензії еозинофіла. Планшет інкубували 1год. при  $37^\circ\text{C}$  у зволоженому інкубаторі з 95% повітря і 5%  $\text{CO}_2$ , для сприяння хемотаксису.

З верхньої частини фільтра було обережно аспіровано і видалене середовище, яке містило клітини, що не мігрували. Фільтр промивали одноразово розсолем буферованим фосфатом (PBS), який містив 5мМ EDTA, для видалення будь-яких в'язких клітин. Клітини, що мігрували через фільтр, були гранульовані центрифугуванням (500g протягом 5хв. при кімнатній температурі) і після видалення фільтру надосадову рідину внесли у кожне гніздо 96-гніздового планшета (Costar). Гранульовані клітини були лізовані доданням 38мкл PBS, що містив 0,5% Trpton  $\times 100$ , і потім двома циклами заморожування/відтаювання. Лізат клітини потім додавали до надосадової рідини. Кількість еозинофілів, що мігрували, була квантована згідно з методом, описаним у Strath et al., J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209, вимірюванням активності пероксидази еозинофіла у надосадовій рідині.

Було виявлено, що сполуки Прикладів є антагоністами викликаного еотаксином як медіатором хемотаксису людського еозинофіла, якщо зміна концентрації еотаксину була зсунута праворуч від контрольної кривої. Після вимірювання концентрації еотаксину було одержано 50% хемотаксису у присутності або за відсутності сполуки, що вказувало на спорідненість сполуки до CCR3, що мала бути обчислена.