



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122433

(13) C2

(51) МПК

C07D 211/36 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

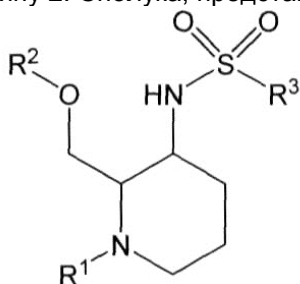
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2018 09035</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Фуджімото Татсукіо (JP), Рікімару Кентаро (JP), Фукуда Коїтіро (JP), Сугімото Хіроміті (JP), Мацумото Такахіро (JP), Токунага Норіхіто (JP), Хіродзана Маріко (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>01.02.2017</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>11.11.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2016-019834</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2014/006402 A1 WO 2012/137982 A2</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>04.02.2016</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.10.2018, Бюл.№ 20</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>10.11.2020, Бюл.№ 21</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/JP2017/003610, 01.02.2017</b>		

**(54) ЗАМІЩЕНА ПІПЕРИДИНОВА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Розкрита заміщена піперидинова сполука, що має активність агоніста орексинового рецептора типу 2. Сполука, представлена формулою (I):



, (I)

де кожен символ є таким, як описано в описі, або її сіль має активність агоніста орексинового рецептора типу 2 та є корисною як профілактичний або терапевтичний засіб при нарколепсії.

UA 122433 C2



Даний винахід відноситься до заміщеної піперидинової сполуки, зокрема, заміщеної піперидинової сполуки, що має активність агоністу орексинового рецептору типу 2.

Рівень техніки

Орексин є нейропептидом, що специфічно продукується, зокрема, нейронами, розташованими рідко в латеральному гіпоталамусі та прилеглий до нього ділянці, і складається з двох підтипів: орексину А та орексину В. Орексин А і орексин В є ендogenousними лігандами орексинових рецепторів, які є рецепторами, зв'язаними з G-білком, переважно присутніми у мозку, та для орексинових рецепторів відомі два типи підтипів, тип 1 та тип 2 (непатентний документ 1).

Оскільки нейрони, що продукують орексин, (орексинові нейрони) локалізовані поблизу харчового центру, та внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду приводить до збільшення споживання їжі, то орексин спочатку привертав увагу як нейропептид, що має регулювання поведінки харчування. Згодом, однак, було повідомлено, що причиною нарколепсії у собаки є генетична варіація орексинового рецептору типу 2 (непатентний документ 2), та що орексин залучений у контроль сну і неспання.

З досліджень з використанням трансгенної миші з денатурованими орексиновими нейронами, і подвійної трансгенної миші, отриманої шляхом схрещування цієї миші з трансгенною мишею, що надекспресує орексин, було з'ясовано, що симптоми, подібні до нарколепсії, які з'являються при дегенерації орексинових нейронів, зникають внаслідок стійкої експресії орексину. Аналогічно, коли орексиновий пептид був внутрішньошлуночково введений трансгенній миші з денатурованим орексиновим нейроном, також спостерігалось поліпшення симптомів, подібних до нарколепсії (непатентний документ 3). В результаті досліджень орексинового рецептора типу 2 на нокаутних мишах було припущено, що орексиновий рецептор типу 2 є важливим для підтримки безсоння (непатентний документ 4, непатентний документ 5). Такий рівень техніки передбачає, що агоніст орексинового рецептора типу 2 стане лікарським засобом при нарколепсії або лікарським засобом при інших розладах сну, що демонструють надмірну сонливість (непатентний документ 6).

Крім того, вважається, що пептидний агоніст, який селективно діє на орексиновий рецептор типу 2, зменшує ожиріння внаслідок високого вмісту жиру в раціоні у мишей (непатентний документ 7).

Крім того, вважають, що внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду скорочує системний анестетичний час у щура (непатентний документ 8).

Крім того, вважають, що пацієнти із синдромом апное уві сні демонструють низький вміст орексину А у плазмі (непатентний документ 9).

Крім того, вважають, що внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду покращує запам'ятовування на моделі штучно зістареної миші (SAMP8) з когнітивною дисфункцією (непатентний документ 10).

Крім того, вважають, що агоніст орексинового рецептора типу 2 буде лікарським засобом при серцевій недостатності (патентний документ 1, непатентний документ 11).

Крім того, вважають, що денна сонливість у пацієнтів з хворобою Паркінсона обумовлена орексиновими нервовими випадами (непатентний документ 12).

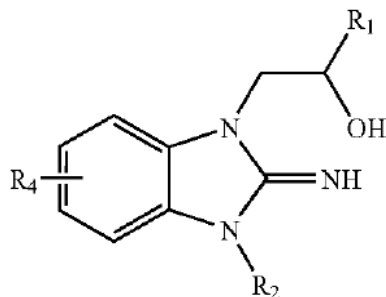
Крім того, вважають, що орексин регулює формування кістки та втрату кісткової маси, а агоніст орексинового рецептора типу 2 буде лікарським засобом при захворюваннях, пов'язаних із втратою кісткової маси, таких як остеопороз, ревматоїдний артрит тощо (патентний документ 2).

Крім того, вважають, що агоніст орексинового рецептора є корисним для профілактики або лікування сепсису, важкого сепсису та септичного шоку, оскільки смертність була значно знижена безперервним введенням виключно орексину з периферії на моделі миші із септичним шоком (патентний документ 3).

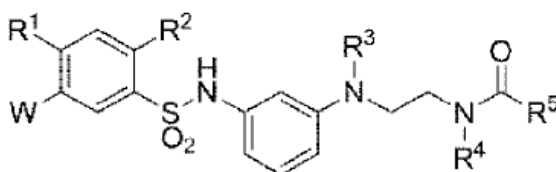
Тому сполуки, що мають активність агоністу орексинового рецептора типу 2, можуть бути корисними як новий лікарський засіб при нарколепсії, ідіопатичній гіперсомнії, гіперсомнії, синдромі апное уві сні, порушеннях свідомості, таких як кома тощо, синдромі нарколепсії, що супроводжується симптомами подібними до нарколепсії, синдромі гіперсомнії, що супроводжується гіперсомнією у денний час (наприклад, хвороба Паркінсона, синдром Гієна-Барє та синдром Клейне-Левіна), хворобі Альцгеймера, ожирінні, синдромі резистентності до інсуліну, серцевій недостатності, захворюваннях, пов'язаних з втратою кісткової маси, сепсисі тощо, крім того, як анестезуючий антагоніст, профілактичний або лікарський засіб при побічних ефектах та ускладненнях внаслідок анестезії.

Описані деякі з таких сполук (патентний документ 4, патентний документ 5, патентний документ 6, непатентний документ 13).

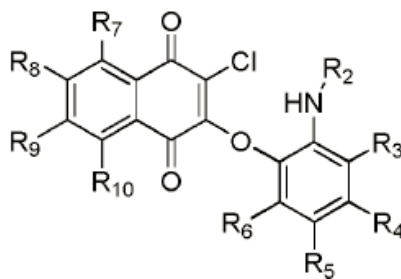
Наприклад, такі сполуки включають сполуку, представлену формулою



Додатково, наприклад, такі сполуки включають сполуку, представлену формулою



5 Також, наприклад, такі сполуки включають сполуку, представлену формулою



(I)

Проте вважається, що ці сполуки не є задовільними з точки зору активності, фармакокінетики та безпеки, так що досі існує потреба в розробці сполуки, що має агоніст активність орексинового рецептору типу 2.

10 Перелік документів

Патентні документи

патентний документ 1: WO 2015/073707 A1

патентний документ 2: WO 2015/048091 A1

патентний документ 3: WO 2015/147240 A1

15 патентний документ 4: US 8,258,163 B2

патентний документ 5: WO 2015/088000 A1

патентний документ 6: WO 2014/198880 A1

Непатентні документи

непатентний документ 1: Cell, Vol, 92, 573-585, 1998

20 непатентний документ 2: Cell, Vol, 98, 365-376, 1999

непатентний документ 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol, 101, 4649-4654, 2004

непатентний документ 4: Cell, Vol, 98, 437-451, 1999

непатентний документ 5: Neuron, Vol, 38, 715-730, 2003

непатентний документ 6: CNS Drugs, Vol, 27, 83-90, 2013

25 непатентний документ 7: Cell Metabolism, Vol, 9, 64-76, 2009

непатентний документ 8: Neuroscience, Vol, 121, 855-863, 2003

непатентний документ 9: Respiration, Vol, 71, 575-579, 2004

непатентний документ 10: Peptides, Vol, 23, 1683-1688, 2002

30 непатентний документ 11: Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, pages 2522-2533

непатентний документ 12: Brain, Vol. 130, 2007, pages 1586-1595

непатентний документ 13: Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 58, pages 7931-7937

Суть винаходу

Задача винаходу

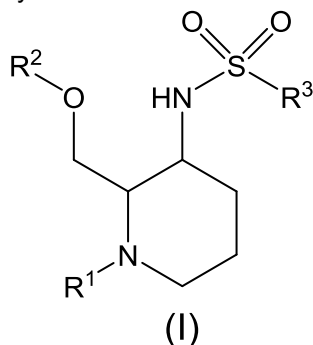
Задачею даного винаходу є забезпечення заміщеної піперидинової сполуки, що має активність агоністу орексинового рецептору типу 2.

Засоби вирішення задачі

- 5 Винахідниками було знайдено, що сполука, представлена наступною формулою (I) або її сіль (іноді названа сполукою (I) в даній заявці) має активність агоніста орексинового рецептору типу 2. В результаті подальших досліджень вони здійснили даний винахід.

Відповідно, даний винахід відноситься до

[1] сполуки, представлені формулою:



де

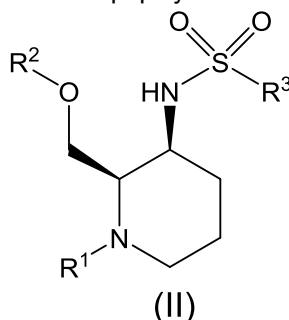
R<sup>1</sup> являє собою ацильну групу або атом водню;

R<sup>2</sup> являє собою необов'язково заміщену 3-6-членну насичену циклічну групу; та

15 R<sup>3</sup> являє собою необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу, моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупу або C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу, або її солі;

[2] сполуки [1], в якій R<sup>3</sup> являє собою необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу або моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупу, або її солі;

[3] сполуки [1] або [2], яка представлена формулою:



20 де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є такими, як визначено в [1], або її солі;

[4] сполуки [1], [2] або [3], в якій R<sup>1</sup> являє собою ацильну групу, або її солі;

[5] сполуки [1], [2], [3] або [4], в якій R<sup>2</sup> являє собою C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу, заміщену однією необов'язково заміщеною фенільною групою, або її солі;

25 [6] сполуки [1], [2], [3], [4] або [5], в якій R<sup>3</sup> являє собою необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкільну групу, або її солі;

[7] сполуки [1], [2] або [3], в якій R<sup>1</sup> являє собою

(1) атом водню,

(2) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу,

30 (3) необов'язково заміщену C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-карбонільну групу,

(4) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільну групу,

(5) необов'язково заміщену C<sub>3-10</sub> циклоалкілокси-карбонільну групу,

(6) необов'язково заміщену C<sub>6-14</sub> арил-карбонільну групу,

(7) необов'язково заміщену C<sub>6-14</sub> арилокси-карбонільну групу,

35 (8) необов'язково заміщену 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу,

(9) необов'язково заміщену 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу,

(10) необов'язково заміщену моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльну групу,

(11) необов'язково заміщену моно- або ди-C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-карбамоїльну групу,

(12) необов'язково заміщену моно- або ди-C<sub>6-14</sub> арил-карбамоїльну групу,

40 (13) необов'язково заміщену C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільну групу,

- (14) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу,  
 (15) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу,  
 (16) необов'язково заміщену гетероцикліл-сульфонільну групу,  
 (17) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфамойльну групу або  
 5 (18) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу;  
 $R^2$  являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з  
 (1) дейтерію,  
 10 (2) атома галогену,  
 (3) гідроксигрупи,  
 (4) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкільної групи,  
 (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,  
 (6) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкоксигрупи,  
 15 (7) необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арильної групи,  
 (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи,  
 (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупи,  
 (10) необов'язково заміщеної 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи та  
 (11) необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи; та  
 20  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи, або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи, або її солі;  
 [8] сполуки [1], [2] або [3], в якій  $R^1$  являє собою  
 (1) атом водню,  
 25 (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з  
 (i) атома галогену, (ii) ціаногрупи, (iii) гідроксигрупи, (iv)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи, (v)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, (vi)  $C_{6-14}$  арильної групи, (vii)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи, (viii) піразолільної групи, тiazолільної групи, піримідинільної групи або піридазинільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена оксо групою, (ix) піразолілоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3  $C_{1-6}$   
 30 алкільними групами, (x)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи, (xi)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, (xii)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілоксигрупи, (xiii)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи, (xiv) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи, (xv)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупи та (xvi) ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупи,  
 (3)  $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками,  
 35 вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, оксо групи та  $C_{1-6}$  алкільної групи,  
 (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,  
 (5)  $C_{3-10}$  циклоалкілокси-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  
 40 (6)  $C_{6-14}$  арил-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,  
 (7)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільну групу,  
 (8) фурилкарбонільну групу, тієнілкарбонільну групу, піразолілкарбонільну групу, ізоксазолілкарбонільну групу або піридилкарбонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  
 45 (9) азетидинілкарбонільну групу, оксетанілкарбонільну групу, піролідинілкарбонільну групу, тетрагідрофуранілкарбонільну групу, тетрагідропіранілкарбонільну групу або морфолінілкарбонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксо групи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи та  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи,  
 50 (10) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи,  
 (11) моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу,  
 (12) моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу,  
 55 (13)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу,  
 (14)  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу,  
 (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,  
 (16) тієнілсульфонільну групу, піразолілсульфонільну групу, імідазолілсульфонільну групу, піридилсульфонільну групу або дигідрохроменілсульфонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  
 60

- (17) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфаміонну групу або  
 (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу;  
 $R^2$  являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкілну групу, піролідінільну групу, піперидинільну групу або діоксанільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- 5 (1) дейтерію,  
 (2) атома галогену,  
 (3) гідроксигрупи,  
 (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,
- 10 (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,  
 (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільною групою,  
 (7)  $C_{6-14}$  арильної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену та гідроксигрупи,
- 15 (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи,  
 (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупи,  
 (10) піразолінільної групи, тіазолінільної групи, піридинільної групи, піримідинільної групи, хіназолінільної групи, бензотіазолінільної групи або ізохінолінільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, та
- 20 (11)  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи; та  
 $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілну групу або моно- чи ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу, або її солі;  
 [9] сполуку [1], [2] або [3], в якій  $R^1$  являє собою
- (1) атом водню,  
 25 (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупою,  
 (3) циклопропанкарбонільну групу,  
 (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу або  
 (5) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїлну групу;  
 $R^2$  являє собою
- 30 (A) циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  
 (1)  $C_{1-6}$  алкільної групи та  
 (2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, або
- 35 (B) піперидинільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 піримідинільними групами; та  
 $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілну групу або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу, або її солі;  
 [10] сполуки [1], [2] або [3], в якій  $R^1$  являє собою
- (1)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупою,  
 (2)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу або  
 40 (3) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїлну групу;  
 $R^2$  являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- (1)  $C_{1-6}$  алкільної групи та  
 (2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену; та
- 45  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілну групу, або її солі;  
 [11] метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилату або його солі;  
 [12] N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід або його солі;  
 50 [13] (2R, 3S)-N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід або його солі;  
 [14] лікарського засобу, що містить сполуку [1] - [13] або її сіль;  
 [15] лікарського засобу [14], який є агоністом орексинового рецептору типу 2;  
 [16] лікарського засобу [14], який є профілактичним або терапевтичним засобом при
- 55 нарколепсії;  
 [17] сполуки [1] - [13] або її солі для застосування для профілактики або лікування нарколепсії;  
 [18] способу активування орексинового рецептора типу 2 у ссавця, в якому вводять ссавцю ефективну кількість сполуки [1] - [13] або її солі;

[19] способу профілактики або лікування нарколепсії у ссавця, в якому вводять ссавцю ефективну кількість сполуки [1] - [13] або її солі; та

[20] застосування сполуки [1] - [13] або її солі для виготовлення профілактичного або терапевтичного засобу для нарколепсії.

5 Технічний результат винаходу

Сполука за даним винаходом має активність агоністу орексинового рецептору типу 2, та є корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для нарколепсії.

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 наведена порошкова рентгенівська дифракція кристалів, отриманих в Прикладі 5А.

10 Детальний опис винаходу

Визначення кожного замісника, що використовується в даній заявці, детально описане нижче. Якщо не вказано інше, кожний замісник має наступне визначення.

В даній заявці, приклади "атома галогену" включають фтор, хлор, бром та йод.

15 В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкільної групи" включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

В даній заявці, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкільної групи" включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил, пропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутіл, 4,4,4-трифторбутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил та 6,6,6-трифторгексил.

20 В даній заявці, приклади "C<sub>2-6</sub> алкільної групи" включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

В даній заявці, приклади "C<sub>2-6</sub> алкільної групи" включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

30 В даній заявці, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2,2,1]гептил, біцикло[2,2,2]октил, біцикло[3,2,1]октил та адамантил.

В даній заявці, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи" включають C<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають циклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 2,3-дифторциклопропіл, циклобутіл, дифторциклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

35 В даній заявці, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи" включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

В даній заявці, приклади "C<sub>6-14</sub> арильної групи" включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антріл, 2-антріл та 9-антріл.

40 В даній заявці, приклади "C<sub>7-16</sub> аралкільної групи" включають бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи" включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

45 В даній заявці, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи" включають C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають метокси, диформетокси, трифторметокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси та гексилокси.

50 В даній заявці, приклади "C<sub>3-10</sub> циклоалкілоксигрупи" включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкілтію групи" включають метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, втор-бутилтію, трет-бутилтію, пентилтію та гексилтію.

55 В даній заявці, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкілтію групи" включають C<sub>1-6</sub> алкілтію групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають метилтію, диформетилтію, трифторметилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, 4,4,4-трифторбутилтію, пентилтію та гексилтію.

60 В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи" включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 3-метилбутаноїл, 2-метилбутаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, гексаноїл та гептаноїл.



В даній заявці, приклади "необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи" включають C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл та гексаноїл.

5 В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільної групи" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопроксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

В даній заявці, приклади "C<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи" включають бензоїл, 1-нафтоїл та 2-нафтоїл.

10 В даній заявці, приклади "C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбонільної групи" включають фенілацетил та фенілпропіоніл.

В даній заявці, приклади "5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл та фуроїл.

15 В даній заявці, приклади "3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають морфолінілкарбоніл, піперидинілкарбоніл та піролідинілкарбоніл.

В даній заявці, приклади "моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльної групи" включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл та N-етил-N-метилкарбамоїл.

20 В даній заявці, приклади "моно- або ди-C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбамоїльної групи" включають бензилкарбамоїл та фенетилкарбамоїл.

В даній заявці, приклади "C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи" включають метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

25 В даній заявці, приклади "необов'язково галоагенованої C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи" включають C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади включають метилсульфоніл, дифторметилсульфоніл, трифторметилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл та гексилсульфоніл.

30 В даній заявці, приклади "C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи" включають фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл та 2-нафтилсульфоніл.

35 В даній заявці, приклади "замісника" включають атом галогену, ціаногрупу, нітро групу, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, необов'язково заміщену тіокарбамоїльну групу, необов'язково заміщену сульфоаміноїльну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупу, необов'язково заміщену сульфанільну (SH) групу та необов'язково заміщену силільну групу.

40 В даній заявці, приклади "вуглеводневої групи" (включаючи "вуглеводневу групу" в "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі") включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>2-6</sub> алкенільну групу, C<sub>2-6</sub> алкінільну групу, C<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу, C<sub>3-10</sub> циклоалкенільну групу, C<sub>6-14</sub> арильну групу та C<sub>7-16</sub> аралкільну групу.

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" включають вуглеводневу групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний з наступної групи замісників А.

група замісників А

45 (1) атом галогену,  
(2) нітро група,  
(3) ціаногрупа,  
(4) оксо група,  
(5) гідроксигрупа,

50 (6) необов'язково галогенована C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа,  
(7) C<sub>6-14</sub> арилоксигрупа (наприклад, фенокси, нафтокси),  
(8) C<sub>7-16</sub> аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),  
(9) 5-14-членна ароматична гетероциклілоксигрупа (наприклад, піридилокси),  
55 (10) 3-14-членна неароматична гетероциклілоксигрупа (наприклад, морфолінілокси, піперидинілокси),

(11) C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонілоксигрупа (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),

(12) C<sub>6-14</sub> арил-карбонілоксигрупа (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтаноїлокси, 2-нафтаноїлокси),

60 (13) C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонілоксигрупа (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),

- (14) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїлоксигрупа (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),
- (15)  $C_{6-14}$  арил-карбамоїлоксигрупа (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),
- (16) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонілоксигрупа (наприклад, нікотинілокси),
- 5 (17) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонілоксигрупа (наприклад, морфолінілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси),
- (18) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкілсульфонілоксигрупа (наприклад, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси),
- (19)  $C_{6-14}$  арилсульфонілоксигрупа, необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою
- 10 (наприклад, фенілсульфонілокси, толуолсульфонілокси),
- (20) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкілтіо група,
- (21) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група,
- (22) 3-14-членна неароматична гетероциклічна група,
- (23) формільна група,
- 15 (24) карбоксигрупа,
- (25) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група,
- (26)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група,
- (27) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонільна група,
- (28) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонільна група,
- 20 (29)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група,
- (30)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл),
- (31)  $C_{7-16}$  аралкілокси-карбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),
- 25 (32) карбамоїльна група,
- (33) тіокарбамоїльна група,
- (34) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльна група,
- (35)  $C_{6-14}$  арил-карбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),
- (36) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад,
- 30 піридилкарбамоїл, тієнілкарбамоїл),
- (37) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад, морфолінілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл),
- (38) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група,
- (39)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група,
- 35 (40) 5-14-членна ароматична гетероциклілсульфонільна група (наприклад, піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл),
- (41) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкілсульфінільна група,
- (42)  $C_{6-14}$  арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл),
- 40 (43) 5-14-членна ароматична гетероциклілсульфінільна група (наприклад, піридилсульфініл, тієнілсульфініл),
- (44) аміногрупа,
- (45) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупа (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),
- 45 (46) моно- або ди- $C_{6-14}$  ариламіногрупа (наприклад, феніламіно),
- (47) 5-14-членна ароматична гетероцикліламіногрупа (наприклад, піридиламіно),
- (48)  $C_{7-16}$  аралкіламіногрупа (наприклад, бензиламіно),
- (49) форміламіногрупа,
- 50 (50)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупа (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно),
- (51) ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупа (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно),
- (52)  $C_{6-14}$  арил-карбоніламіногрупа (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),
- (53)  $C_{1-6}$  алкокси-карбоніламіногрупа (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-
- 55 бутоксикарбоніламіно),
- (54)  $C_{7-16}$  аралкілокси-карбоніламіногрупа (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),
- (55)  $C_{1-6}$  алкілсульфоніламіногрупа (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),
- (56)  $C_{6-14}$  арилсульфоніламіногрупа, необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою
- (наприклад, фенілсульфоніламіно, толуолсульфоніламіно),
- 60 (57) необов'язково галогенована  $C_{1-6}$  алкільна група,

- (58) C<sub>2-6</sub> алкенільна група,
- (59) C<sub>2-6</sub> алкінільна група,
- (60) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група,
- (61) C<sub>3-10</sub> циклоалкенільна група та
- (62) C<sub>6-14</sub> арильна група.

Кількість вищезазначених замісників у "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі" складає, наприклад, від 1 до 5, переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В даній заявці, приклади "гетероциклічної групи" (включаючи "гетероциклічну групу" в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі") включають (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу та (iii) 7-10-членну містчкову гетероциклічну групу, кожна з яких містить, як кільцевий атом, окрім атома вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома сірки та атома кисню.

В даній заявці, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу") включають 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, що містить як кільцевий атом, окрім атома вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома сірки та атома кисню.

Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібні; та

8-14-членні конденсовані поліциклічні (переважно бі або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-b]тієніл, феноксатіїніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібні.

В даній заявці, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу") включають 3-14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільцевий атом, окрім атома вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома сірки та атома кисню.

Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тїраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізоксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, оксепаніл, азоканіл, діазоканіл та подібні; і

9-14-членні конденсовані поліциклічні (переважно бі або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4H-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-c]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтиридиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцинолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-β-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксантеніл, октагідроізохіноліл та подібні.

В даній заявці, переважні приклади "7-10-членної містчкової гетероциклічної групи" включають хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2,2,1]гептаніл.

В даній заявці, приклади "азот-вмісної гетероциклічної групи" включають "гетероциклічну групу", що містить принаймні один атом азоту як кільцевий атом.

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" включають гетероциклічну групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний з вищенаведеної групи замісників А.

Кількість замісників у "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, 1-3. Коли кількість замісників становить два або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В даній заявці, приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбоксигрупу, карбамоїльну групу, тіокарбамоїльну групу, сульфінотрупу, сульфогрупу, сульфамойльну групу та фосфогрупу, кожна з яких необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкенільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> аралкільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи та 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з атома галогену, необов'язково галогенованої C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, гідроксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи та карбамоїльної групи".

Приклади "ацильної групи" також включають вуглеводневу-сульфонільну групу, гетероциклісульфонільну групу, вуглеводневу-сульфінільну групу та гетероциклісульфінільну групу.

В даній заявці, вуглеводнева-сульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, гетероциклісульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою, вуглеводнева-сульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, та гетероциклісульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою.

Переважають приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбоксигрупу, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу, C<sub>2-6</sub> алкеніл-карбонільну групу (наприклад, кротоноіл), C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-карбонільну групу (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), C<sub>3-10</sub> циклоалкеніл-карбонільну групу (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), C<sub>6-14</sub> арил-карбонільну групу, C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбонільну групу, 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу, 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу, C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільну групу, C<sub>6-14</sub> арилокси-карбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), C<sub>7-16</sub> аралкілокси-карбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), карбамоїльну групу, моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльну групу, моно- або ди-C<sub>2-6</sub> алкеніл-карбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди-C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-карбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), моно- або ди-C<sub>6-14</sub> арил-карбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ди-C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбамоїльну групу, 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл), тіокарбамоїльну групу, моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ди-C<sub>2-6</sub> алкеніл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтїокарбамоїл), моно- або ди-C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтїокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ди-C<sub>6-14</sub> арил-тіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтїокарбамоїл), моно- або ди-C<sub>7-16</sub> аралкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), 5-14-членну ароматичну гетероциклітіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл), сульфінотрупу, C<sub>1-6</sub> алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), сульфогрупу, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільну групу, C<sub>6-14</sub> арилсульфонільну групу, фосфогрупу та моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкілфосфоно групу (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної аміногрупи" включають аміногрупу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>7-16</sub> аралкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи, C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди-C<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльної групи, моно- або ди-C<sub>7-16</sub> аралкіл-карбамоїльної групи, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи та C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної аміногрупи включають аміногрупу, моно- або ди-(необов'язково галогеновану C<sub>1-6</sub> алкіл)аміногрупу (наприклад, метиламіно, трифторметиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ди-C<sub>2-6</sub> алкеніламіногрупу (наприклад, діаліламіно), моно- або ди-C<sub>3-10</sub> циклоалкіламіногрупу (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ди-C<sub>6-14</sub> ариламіногрупу (наприклад, феніламіно), моно- або ди-C<sub>7-16</sub> аралкіламіногрупу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогеновану C<sub>1-6</sub> алкіл)-карбоніламіногрупу (наприклад, ацетиламіно, пропіонаміно), моно- або ди-C<sub>6-14</sub> арил-карбоніламіногрупу

(наприклад, бензоїламіно), моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбоніламіногрупу (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ди-5-14-членну ароматичну гетероциклікарбоніламіногрупу (наприклад, нікотиніламіно, ізонікотиніламіно), моно- або ди-3-14-членну неароматичну гетероциклікарбоніламіногрупу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ди- $C_{1-6}$  алкокси-карбоніламіногрупу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), 5-14-членну ароматичну гетероцикліламіногрупу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіногрупу, (моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїл)аміногрупу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбамоїл)аміногрупу (наприклад, бензилкарбамоїламіно),  $C_{1-6}$  алкілсульфоніламіногрупу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),  $C_{6-14}$  арилсульфоніламіногрупу (наприклад, фенілсульфоніламіно), ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{6-14}$  арил-карбоніл)аміногрупу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної карбамоїльної групи" включають карбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{2-6}$  алкенільної групи,  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,  $C_{6-14}$  арильної групи,  $C_{7-16}$  аралкільної групи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи,  $C_{7-16}$  аралкіл-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльної групи та моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної карбамоїльної групи включають карбамоїльну групу, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу, моно- або ди- $C_{2-6}$  алкеніл-карбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбамоїльну групу, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбоніл-карбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи" включають тіокарбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{2-6}$  алкенільної групи,  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,  $C_{6-14}$  арильної групи,  $C_{7-16}$  аралкільної групи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи,  $C_{7-16}$  аралкіл-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльної групи та моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи включають тіокарбамоїльну групу, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{2-6}$  алкеніл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-тіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтіокарбамоїл, пропіонілтіокарбамоїл), моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбоніл-тіокарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлтіокарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклітіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної сульфаміної групи" включають сульфаміноїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{2-6}$  алкенільної групи,  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,  $C_{6-14}$  арильної групи,  $C_{7-16}$  аралкільної групи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи,  $C_{7-16}$  аралкіл-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльної групи та моно- або ди- $C_{7-16}$  аралкіл-карбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної сульфаміної групи включають сульфаміноїльну групу, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфаміноїльну групу (наприклад,

метилсульфамоїл, етилсульфамоїл, диметилсульфамоїл, діетилсульфамоїл, N-етил-N-метилсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>2-6</sub> алкеніл-сульфамоїльну групу (наприклад, діалілсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>3-10</sub> циклоалкіл-сульфамоїльну групу (наприклад, циклопропілсульфамоїл, циклогексилсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>6-14</sub> арил-сульфамоїльну групу (наприклад, фенілсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>7-16</sub> аралкіл-сульфамоїльну групу (наприклад, бензилсульфамоїл, фенетилсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>1-6</sub> алкіл-карбоніл-сульфамоїльну групу (наприклад, ацетилсульфамоїл, пропіонілсульфамоїл), моно- або ди-С<sub>6-14</sub> арил-карбоніл-сульфамоїльну групу (наприклад, бензоїлсульфамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілсульфамоїльну групу (наприклад, піридилсульфамоїл).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної гідроксигрупи" включають гідроксильну групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з С<sub>1-6</sub> алкільної групи, С<sub>2-6</sub> алкенільної групи, С<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, С<sub>6-14</sub> арильної групи, С<sub>7-16</sub> аралкільної групи, С<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи, С<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи, С<sub>7-16</sub> аралкіл-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ди-С<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльної групи, моно- або ди-С<sub>7-16</sub> аралкіл-карбамоїльної групи, С<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи та С<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної гідроксигрупи включають гідроксигрупу, С<sub>1-6</sub> алкокси групу, С<sub>2-6</sub> алкенілоксигрупу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), С<sub>3-10</sub> циклоалкілоксигрупу (наприклад, циклогексилокси), С<sub>6-14</sub> арилоксигрупу (наприклад, фенокси, нафтилокси), С<sub>7-16</sub> аралкілоксигрупу (наприклад, бензилокси, фенетилокси), С<sub>1-6</sub> алкіл-карбонілоксигрупу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), С<sub>6-14</sub> арил-карбонілоксигрупу (наприклад, бензоїлокси), С<sub>7-16</sub> аралкіл-карбонілоксигрупу (наприклад, бензилкарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбонілоксигрупу (наприклад, нікотиноїлокси), 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонілоксигрупу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), С<sub>1-6</sub> алкокси-карбонілоксигрупу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілоксигрупу (наприклад, піридилокси), карбамоїлокси групу, С<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїлоксигрупу (наприклад, метилкарбамоїлокси), С<sub>7-16</sub> аралкіл-карбамоїлоксигрупу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), С<sub>1-6</sub> алкілсульфонілоксигрупу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та С<sub>6-14</sub> арилсульфонілоксигрупу (наприклад, фенілсульфонілокси).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної сульфанільної групи" включають сульфанільну групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з С<sub>1-6</sub> алкільної групи, С<sub>2-6</sub> алкенільної групи, С<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, С<sub>6-14</sub> арильної групи, С<sub>7-16</sub> аралкільної групи, С<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи, С<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи та 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А" та галогеновану сульфанільну групу.

Переважають приклади необов'язково заміщеної сульфанільної групи включають сульфанільну (-SH) групу, С<sub>1-6</sub> алкілтію групу, С<sub>2-6</sub> алкенілтію групу (наприклад, алілтію, 2-бутенілтію, 2-пентенілтію, 3-гексенілтію), С<sub>3-10</sub> циклоалкілтію групу (наприклад, циклогексилтію), С<sub>6-14</sub> арилтію групу (наприклад, фенілтію, нафтилтію), С<sub>7-16</sub> аралкілтію групу (наприклад, бензилтію, фенетилтію), С<sub>1-6</sub> алкіл-карбонілтію групу (наприклад, ацетилтію, пропіонілтію, бутирилтію, ізобутирилтію, півалоїлтію), С<sub>6-14</sub> арил-карбонілтію групу (наприклад, бензоїлтію), 5-14-членну ароматичну гетероциклілтію групу (наприклад, піридилтію) та галогеновану тію групу (наприклад, пентафтортію).

В даній заявці, приклади "необов'язково заміщеної силільної групи" включають силільну групу, яка необов'язково містить "від 1 до 3 замісників, вибраних з С<sub>1-6</sub> алкільної групи, С<sub>2-6</sub> алкенільної групи, С<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, С<sub>6-14</sub> арильної групи та С<sub>7-16</sub> аралкільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників А".

Переважають приклади необов'язково заміщеної силільної групи включають три-С<sub>1-6</sub> алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

В даній заявці, приклади "С<sub>3-6</sub> циклоалкільної групи" включають зазначену вище "С<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу", в якій кількість атомів вуглецю становить від 3 до 6.

В даній заявці, приклади "3-6-членної насиченої циклічної групи" включають зазначену вище "С<sub>3-10</sub> циклоалкільну групу", в якій кількість атомів вуглецю становить від 3 до 6 (С<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу), зазначену вище "3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну

групу", яка являє собою 3-6-членну та насичену (3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу).

В даній заявці, приклади "моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи" включають аміногрупу, моно- або ди-заміщену зазначеною вище " $C_{1-6}$  алкільною групою". Коли вона являє собою ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу, дві  $C_{1-6}$  алкільні групи можуть бути однаковими або різними (наприклад, N-етил-N-метиламіно, тощо).

Визначення кожного символу у формулі (I) детально описані нижче.

$R^1$  являє собою ацильну групу або атом водню.

Як "ацильна група" для  $R^1$ , може бути наведена вищезазначена "ацильна група".

$R^1$  переважно являє собою (1) атом водню, (2) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, ізобутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, неопентилкарбоніл), (3) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  (переважно  $C_{3-6}$ ) циклоалкіл-карбонільну групу (наприклад, циклопропанкарбоніл, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл), (4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), (5) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  циклоалкілокси-карбонільну групу (наприклад, циклопропілоксикарбоніл), (6) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арил-карбонільну групу (наприклад, фенілкарбоніл), (7) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл), (8) необов'язково заміщену 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, фурилкарбоніл, тієнілкарбоніл, піразолілкарбоніл, ізоксазолілкарбоніл, піридилкарбоніл), (9) необов'язково заміщену 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, азетидинілкарбоніл, оксетанілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, тетрагідропіранілкарбоніл, морфолінілкарбоніл), (10) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, диметилкарбамоїл), (11) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), (12) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), (13) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу (наприклад, метилсульфоніл), (14) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу (наприклад, циклопропілсульфоніл), (15) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу (наприклад, фенілсульфоніл), (16) необов'язково заміщену гетероцикліл-сульфонільну групу (наприклад, тієнілсульфоніл, піразолілсульфоніл, імідазолілсульфоніл, піридилсульфоніл, дигідрохроменілсульфоніл), (17) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфамоїльну групу (наприклад, диметилсульфамоїл) та (18) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбонілкарбоніл).

$R^1$  більш переважно являє собою (1) атом водню, (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, ізобутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, неопентилкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи,  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклопропіл),  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси),  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл),  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піримідиніл, піридазиніл), необов'язково заміщеної оксогрупою, 5-14-членної ароматичної гетероциклілоксигрупи (наприклад, піразолілокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил),  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи (наприклад, метилкарбоніл),  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи (наприклад, метоксикарбоніл),  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілоксигрупи (наприклад, метилкарбонілокси),  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл), моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи (наприклад, диметиламіно),  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупи (наприклад, ацетиламіно) та ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупи (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно), (3)  $C_{3-10}$  (переважно  $C_{3-6}$ ) циклоалкіл-карбонільну групу (наприклад, циклопропанкарбоніл, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи, оксогрупи та  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену (наприклад, атом фтора) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкілокси-карбонільну групу (наприклад, циклопропілоксикарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (6)  $C_{6-14}$  арил-карбонільну групу (наприклад, фенілкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3

замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (7)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл), (8) 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, фурилкарбоніл, тіенілкарбоніл, піразолілкарбоніл, ізоксазолілкарбоніл, піридилкарбоніл),  
 5 неонов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (9) 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, азетидинілкарбоніл, оксетанілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, тетрагідропіранілкарбоніл, морфолінілкарбоніл), неонов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксогрупи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи (наприклад, метилкарбоніл),  
 10  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи (наприклад, трет-бутоксикарбоніл) та  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл), (10) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, диметилкарбамоїл), неонов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), (11) моно- або ди-  
 15  $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), (12) моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), (13)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу (наприклад, метилсульфоніл), (14)  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу (наприклад, циклопропілсульфоніл), (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу (наприклад, фенілсульфоніл), неонов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом хлору), (16) гетероциклі-  
 20 сульфонільну групу (наприклад, тіенілсульфоніл, піразолілсульфоніл, імідазолілсульфоніл, піридилсульфоніл, дигідрохроменілсульфоніл), неонов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (17) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфамойльної групи (наприклад, диметилсульфамойл) або (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільної групи (наприклад, метилкарбонілкарбоніл).

25 В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою ацильну групу.

В ще іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу,  $C_{3-6}$  циклоалкіл-карбонільну групу або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу, неонов'язково заміщену однією гідроксигрупою.

В додатковому іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою атом водню.

30 В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою (1) атом водню, (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, неонов'язково заміщену гідроксигрупою, (3) циклопропанкарбонільну групу, (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу або (5) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу.

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою (1)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, неонов'язково заміщену гідроксигрупою, (2)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу або (3) моно-  
 35 або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу.

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу (переважно метоксикарбоніл).

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, неонов'язково заміщену гідроксигрупою.

40 В іншому втіленні даного винаходу,  $R^1$  переважно являє собою моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу.

$R^2$  являє собою неонов'язково заміщену 3-6-членну насичену циклічну групу.

Як "3-6-членна насичена циклічна група" у "неонов'язково заміщеній 3-6-членній насиченій циклічній групі" для  $R^2$ , може бути зазначена  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил) або 3-6-членна насичена моноциклічна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл).

Як замісник у "неонов'язково заміщеній 3-6-членній насиченій циклічній групі" для  $R^2$ , може бути наведений вищезазначений "замісник", та переважним є (1) дейтерій, (2) атом галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупа, (4) неонов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), (6) неонов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), (7) неонов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупа (наприклад, трет-бутил(диметил)силілокси), (10) неонов'язково заміщена 5-14-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піразоліл, тiazоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл) або (11) неонов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арил-  
 50 карбонільна група (наприклад, бензоїл), більш переважним є (1) дейтерій, (2) атом галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупа, (4)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, ізопропіл), неонов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), неонов'язково заміщена  $C_{3-10}$   
 60 циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), неонов'язково заміщена  $C_{3-10}$



циклоалкільною групою (наприклад, циклопропіл), (7)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору),  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору) та гідроксигрупи, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупа (наприклад, трет-бутил(диметил)силілокси), (10) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл), необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил) та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), або (11)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл).

В даній заявці, коли "необов'язково заміщена 3-6-членна насичена циклічна група" для  $R^2$  містить два замісники на одному атомі вуглецю, що є кільцевим атомом у "3-6-членній насиченій циклічній групі", включено втілення, в якому зазначені два замісники зв'язані один з одним з утворенням спіро кільцевої системи (наприклад, 3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл, 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-іл) разом з "3-6-членною насиченою циклічною групою".

$R^2$  переважно являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил) або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл), кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупи, (4) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, ізопропіл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклогексил), (6) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), (7) необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупи (наприклад, трет-бутил(диметил)силілокси), (10) необов'язково заміщеної 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл) та (11) необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи (наприклад, бензоїл), більш переважно  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил) або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл), кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупи, (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, ізопропіл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільною групою (наприклад, циклопропіл), (7)  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору),  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору), та гідроксигрупи, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупи (наприклад, трет-бутил(диметил)силілокси), (10) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил) та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), та (11)  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи (наприклад, бензоїл).

$R^2$  додатково більш переважно являє собою (A)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупи, (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, ізопропіл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільною групою (наприклад, циклопропіл), (7)  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору),  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору), та гідроксигрупи, (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілоксигрупи (наприклад, трет-

бутил(диметил)силілокси), (10) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил) та C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи (наприклад, метокси), та (11) C<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи (наприклад, бензоїл), або (В) 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) атома галогену (наприклад, атом фтору), (2) C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил), (3) C<sub>6-14</sub> арильної групи (наприклад, феніл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору), та C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи (наприклад, метокси), та (4) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), C<sub>1-6</sub> алкільної групи (наприклад, метил) та C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи (наприклад, метокси).

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу, заміщену однією необов'язково заміщеною фенільною групою.

В ще іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу, заміщену однією фенільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та C<sub>1-6</sub> алкокси групи.

В ще іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою піперидинільну групу, заміщену однією піримідинільною групою.

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою C<sub>3-6</sub> циклоалкільну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або діоксанільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену, (3) гідроксигрупи, (4) C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та C<sub>6-14</sub> арильної групи, (5) C<sub>3-10</sub> циклоалкільної групи, (6) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, необов'язково заміщеної C<sub>3-10</sub> циклоалкільною групою, (7) C<sub>6-14</sub> арильної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та гідроксигрупи, (8) C<sub>6-14</sub> арилокси групи, (9) три-C<sub>1-6</sub> алкілсилілокси групи, (10) піразолільної групи, тіазолільної групи, піридинільної групи, піримідинільної групи, хіназолінільної групи, бензотіазолільної групи або ізохінолінільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи та C<sub>1-6</sub> алкокси групи, та (11) C<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи.

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або діоксанільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену, (3) гідроксигрупи, (4) C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та фенільної групи, (5) циклогексильної групи, (6) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, необов'язково заміщеної циклопропільною групою, (7) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та гідроксигрупи, (8) фенокси групи, (9) три-C<sub>1-6</sub> алкілсилілокси групи, (10) піразолільної групи, тіазолільної групи, піридинільної групи, піримідинільної групи, хіназолінільної групи, бензотіазолільної групи або ізохінолінільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи та C<sub>1-6</sub> алкокси групи, та (11) бензоїльної групи.

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою (А) циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) C<sub>1-6</sub> алкільної групи та (2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи, або (В) піперидинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 піримідинільними групами.

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) C<sub>1-6</sub> алкільної групи та (2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену.

В іншому втіленні даного винаходу, R<sup>2</sup> переважно являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену фенільною групою.

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^2$  переважно являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену фенільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 атомами галогену.

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^2$  переважно являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільною групою.

$R^3$  являє собою необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу, моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу або  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу; переважно необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу.

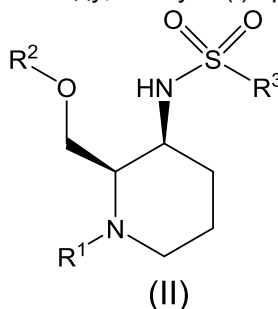
Як замісник у "необов'язково заміщеній  $C_{1-6}$  алкільній групі" для  $R^3$ , може бути наведений вищезазначений "замісник", та переважним є атом галогену (наприклад, атом фтору) або  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл).

$R^3$  переважно являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (наприклад, етиламіно, диметиламіно), більш переважно,  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил), або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (наприклад, диметиламіно).

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^3$  переважно являє собою необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкільну групу.

В іншому втіленні даного винаходу,  $R^3$  переважно являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу, більш переважно  $C_{1-6}$  алкільну групу (переважно метил).

В переважному втіленні даного винаходу, сполука (I) представлена формулою:



в якій  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  є такими, як визначено вище.

Як переважне втілення сполуки (I), можуть бути зазначені наступні сполуки.

Сполука I-1

Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою (1) атом водню, (2) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкілкарбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, ізобутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, неопентилкарбоніл), (3) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  (переважно  $C_{3-6}$ ) циклоалкілкарбонільну групу (наприклад, циклопропанкарбоніл, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл), (4) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), (5) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  циклоалкілоксикарбонільну групу (наприклад, циклопропілоксикарбоніл), (6) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилкарбонільну групу (наприклад, фенілкарбоніл), (7) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл), (8) необов'язково заміщену 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, фурилкарбоніл, тієнілкарбоніл, піразолілкарбоніл, ізоксазолілкарбоніл, піридилкарбоніл), (9) необов'язково заміщену 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, азетидинілкарбоніл, оксетанілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, тетрагідропіранілкарбоніл, морфолінілкарбоніл), (10) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілкарбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, диметилкарбамоїл), (11) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), (12) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{6-14}$  арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), (13) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу (наприклад, метилсульфоніл), (14) необов'язково заміщену  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу (наприклад, циклопропілсульфоніл), (15) необов'язково заміщену  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу (наприклад, фенілсульфоніл), (16) необов'язково заміщену гетероциклілсульфонільну групу (наприклад, тієнілсульфоніл, піразолілсульфоніл, імідазолілсульфоніл, піридилсульфоніл, дигідрохроменілсульфоніл), (17) необов'язково заміщену моно- або ди- $C_{1-6}$  алкілсульфамоїльну групу (наприклад, диметилсульфамоїл) або

(18) необов'язково заміщену  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбонілкарбоніл);

$R^2$  являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкілну групу (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил) або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл), кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупи, (4) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, ізопропіл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклогексил), (6) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), (7) необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилільної групи (наприклад, трет-бутил(диметил)силіл) та (10) необов'язково заміщеної 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл); та

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкілну групу (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (наприклад, етиламіно, диметиламіно).

Сполука I-2

Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою (1) атом водню, (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, ізобутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, неопентилкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи,  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклопропіл),  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси),  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл),  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піримідиніл, піридазиніл), необов'язково заміщеної оксогрупою, 5-14-членної ароматичної гетероциклілоксигрупи (наприклад, піразолілокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил),  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи (наприклад, метилкарбоніл),  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи (наприклад, метоксикарбоніл),  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілоксигрупи (наприклад, метилкарбонілокси),  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл), моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи (наприклад, диметиламіно),  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупи (наприклад, ацетиламіно) та ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупи (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно), (3)  $C_{3-10}$  (переважно  $C_{3-6}$ ) циклоалкіл-карбонільну групу (наприклад, циклопропанкарбоніл, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи, оксогрупи та  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкілокси-карбонільну групу (наприклад, циклопропілоксикарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (6)  $C_{6-14}$  арил-карбонільну групу (наприклад, фенілкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (7)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл), (8) 5-14-членну ароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, фурилкарбоніл, тієнілкарбоніл, піразолілкарбоніл, ізоксазолілкарбоніл, піридилкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (9) 3-14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, азетидинілкарбоніл, оксетанілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, тетрагідропіранілкарбоніл, морфолінілкарбоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксогрупи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи (наприклад, метилкарбоніл),  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи (наприклад, трет-бутоксикарбоніл) та  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи (наприклад, метилсульфоніл), (10) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, пропілкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, диметилкарбамоїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору), ціаногрупи, гідроксигрупи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), (11) моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), (12) моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), (13)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу (наприклад, метилсульфоніл), (14)  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу (наприклад, циклопропілсульфоніл), (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу (наприклад, фенілсульфоніл),

необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом хлору), (16) гетероциклі-сульфонільну групу (наприклад, тієнілсульфоніл, піразолілсульфоніл, імідазолілсульфоніл, піридилсульфоніл, дигідрохроменілсульфоніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), (17) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфамойльну групу (наприклад, диметилсульфамойл) або (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбонілкарбоніл);

$R^2$  являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклобутил, циклопентил, циклогексил) або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, діоксаніл), кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1) дейтерію, (2) атома галогену (наприклад, атом фтору), (3) гідроксигрупи, (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, ізопропіл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи (наприклад, циклогексил), (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільною групою (наприклад, циклопропіл), (7)  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору), ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору), та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору), (8)  $C_{6-14}$  арилоксигрупи (наприклад, фенокси), (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилільної групи (наприклад, трет-бутил(диметил)силіл) та (10) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піразоліл, тіазоліл, піридил, піримідиніл, хіназолініл, бензотіазоліл, ізохінолініл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору),  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил) та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси); та

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил), або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (наприклад, диметиламіно).

#### Сполука I-3

Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою (1)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу (наприклад, метилкарбоніл), необов'язково заміщену гідроксигрупою, (2)  $C_{3-6}$  циклоалкіл-карбонільну групу (наприклад, циклопропанкарбоніл), (3)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу (наприклад, метоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл) або (4) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, етилкарбамоїл);

$R^2$  являє собою (A)  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу (наприклад, циклогексил), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з (1)  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, ізопропіл) та (2)  $C_{6-14}$  арильної групи (наприклад, феніл), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору),  $C_{1-6}$  алкільної групи (наприклад, метил), необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору) та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси), або (B) 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піперидиніл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піримідиніл); та

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу (наприклад, метил) або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (наприклад, диметиламіно).

#### Сполука I-4

Сполука (I), яка являє собою сполуку [7], зазначену вище.

#### Сполука I-5

Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою

(1) атом водню,

(2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з (i) атома галогену, (ii) ціаногрупи, (iii) гідроксигрупи, (iv)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи, (v)  $C_{1-6}$  алкокси групи, (vi)  $C_{6-14}$  арильної групи, (vii)  $C_{6-14}$  арилокси групи, (viii) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної оксогрупою, (ix) 5-14-членної ароматичної гетероциклілоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами, (x)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи, (xi)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, (xii)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілокси групи, (xiii)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи, (xiv) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи, (xv)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупи та (xvi) ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупи,

(3)  $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, оксогрупи та  $C_{1-6}$  алкільної групи,

(4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,

- (5)  $C_{3-10}$  циклоалкілокси-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,
- (6)  $C_{6-14}$  арил-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,
- 5 (7)  $C_{6-14}$  арилокси-карбонільну групу,
- (8) 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,
- (9) 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксогрупи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи та  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи,
- 10 (10) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи та  $C_{1-6}$  алкокси групи,
- (11) моно- або ди- $C_{3-10}$  циклоалкіл-карбамоїльну групу,
- (12) моно- або ди- $C_{6-14}$  арил-карбамоїльну групу,
- 15 (13)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу,
- (14)  $C_{3-10}$  циклоалкілсульфонільну групу,
- (15)  $C_{6-14}$  арилсульфонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,
- (16) гетероцикліл-сульфонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,
- 20 (17) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-сульфамоїльну групу або
- (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу;
- $R^2$  являє собою  $C_{3-6}$  циклоалкільну групу або 3-6-членну насичену моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- 25 (1) дейтерію,
- (2) атома галогену,
- (3) гідроксигрупи,
- (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та  $C_{6-14}$  арильної групи,
- 30 (5)  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи,
- (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільною групою,
- (7)  $C_{6-14}$  арильної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену та гідроксигрупи,
- 35 (8)  $C_{6-14}$  арилокси групи,
- (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілокси групи,
- (10) 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, та
- 40 (11)  $C_{6-14}$  арил-карбонільної групи; та
- $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу.
- Сполука I-6
- Сполука (I), яка являє собою сполуку [8], зазначену вище.
- Сполука I-7
- Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою
- 45 (1) атом водню,
- (2)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з (i) атома галогену, (ii) ціаногрупи, (iii) гідроксигрупи, (iv) циклопропільної групи, (v)  $C_{1-6}$  алкокси групи, (vi) фенільної групи, (vii) фенокси групи, (viii) піразолільної групи, тіазолільної групи, піримідинільної групи або піридазинільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена оксогрупою, (ix) піразолілоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи, (x)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи, (xi)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи, (xii)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілокси групи, (xiii)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи, (xiv) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупи, (xv)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніламіногрупи та (xvi) ( $C_{1-6}$  алкіл)( $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл)аміногрупи,
- 50 (3) циклопропанкарбонільну групу, циклобутанкарбонільну групу, циклопентанкарбонільну групу або циклогексанкарбонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, оксогрупи та  $C_{1-6}$  алкільної групи,
- (4)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену та фенільної групи,
- 60

- (5) циклопропілоксикарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$  алкільної групи,
- (6) фенілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та фенільної групи,
- 5 (7) фенілоксикарбонільну групу,
- (8) фурилкарбонільну групу, тієнілкарбонільну групу, піразолілкарбонільну групу, ізоксазолілкарбонільну групу або піридилкарбонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами,
- (9) азетидинілкарбонільну групу, оксетанілкарбонільну групу, піролідинілкарбонільну групу,
- 10 тетрагідрофуранілкарбонільну групу, тетрагідропіранілкарбонільну групу або морфолінілкарбонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксогрупи,  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільної групи,  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи та  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи,
- (10) моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіл-карбамоїльну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи та  $C_{1-6}$  алкокси групи,
- 15 (11) циклопропілкарбамоїльну групу,
- (12) фенілкарбамоїльну групу,
- (13)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільну групу,
- (14) циклопропілсульфонільну групу,
- 20 (15) фенілсульфонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,
- (16) тієнілсульфонільну групу, піразолілсульфонільну групу, імідазолілсульфонільну групу, піридилсульфонільну групу або дигідрохроменілсульфонільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3  $C_{1-6}$  алкільними групами,
- (17) диметилсульфамоїльну групу або
- 25 (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбоніл-карбонільну групу;
- $R^2$  являє собою циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або діоксанільну групу, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- (1) дейтерію,
- 30 (2) атома галогену,
- (3) гідроксигрупи,
- (4)  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та фенільної групи,
- (5) циклогексильної групи,
- 35 (6)  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, необов'язково заміщеної циклопропільною групою,
- (7) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи,  $C_{1-6}$  алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та гідроксигрупи,
- (8) фенокси групи,
- 40 (9) три- $C_{1-6}$  алкілсилілокси групи,
- (10) піразолільної групи, тіазолільної групи, піридилільної групи, піримідинільної групи, хіназолінільної групи, бензотіазолільної групи або ізохінолінільної групи, кожна з яких необов'язково заміщена від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи та  $C_{1-6}$  алкокси групи, та
- 45 (11) бензоїльної групи; та
- $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, або моно- або ди- $C_{1-6}$  алкіламіногрупу.
- Сполука I-8
- Сполука (I), яка являє собою сполуку [9], зазначену вище.
- Сполука I-9
- 50 Сполука (I), яка являє собою сполуку [10], зазначену вище.
- Сполука I-10
- Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільну групу;
- $R^2$  являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену фенільною групою; та
- $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу.
- 55 Сполука I-11
- Сполука (I), в якій  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупою;
- $R^2$  являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену фенільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 атомами галогену; та
- 60  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу.

## Сполука I-12

Сполука (I), в якій R<sup>1</sup> являє собою моно- або ди-С<sub>1-6</sub> алкіл-карбамоїльну групу;  
R<sup>2</sup> являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену С<sub>1-6</sub> алкільною групою; та  
R<sup>3</sup> являє собою С<sub>1-6</sub> алкільну групу.

Конкретні приклади сполуки (I) включають сполуки наведених нижче Прикладів 1-372, з яких переважними є

(2R, 3S)-N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-  
((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід (Приклад 2),  
N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
10 іл)метансульфонамід (Приклад 4),  
метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-  
фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (Приклад 5),  
N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 8),  
15 метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-  
((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (Приклад 11),  
N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 14),  
N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3-  
20 фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (Приклад 16),  
N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 19),  
метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-  
((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (Приклад 20),  
25 N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 22),  
N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-  
3-іл)метансульфонамід (Приклад 24),  
N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-1-гліколоїлпіперидин-3-  
30 іл)метансульфонамід (Приклад 25),  
N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2-  
метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (Приклад 28),  
ізопропіл (2R, 3S)-3-((диметилсульфамойл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-  
іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (Приклад 29),  
35 (2R, 3S)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-  
фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід (Приклад 30),  
N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 31),  
метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-  
40 (трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (Приклад 32),  
N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 7),  
N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 13),  
45 N-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід  
(Приклад 15), та  
N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-  
іл)метансульфонамід (Приклад 340).

Як сіль сполуки, представленої формулою (I), переважною є фармакологічно прийнятна  
50 сіль, та приклади такої солі включають сіль з неорганічною основою, сіль з органічною основою,  
сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислотою  
амінокислотою та подібні.

Переважні приклади солі з неорганічною основою включають солі лужних металів, такі як  
сіль натрію, сіль калію тощо, солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, солі магнію та  
55 подібні, сіль алюмінію, сіль амонію та подібні.

Переважні приклади солі з органічною основою включають солі з триметиламіном,  
триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном,  
триметиламін тріс(гідроксиметил)метиламін], трет-бутиламіном, циклогексиламіном,  
бензиламіном, дициклогексиламіном, N, N-добензилетилендіаміном і подібні.



Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають солі з соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою тощо.

Переважні приклади солі з органічною кислотою включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і подібні.

Переважні приклади солі з основними амінокислотами включають солі з аргініном, лізином, орнітином тощо.

Переважні приклади солі з кислими амінокислотами включають солі з аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою тощо.

Сполука (I) може бути використана як проліки. Проліки сполуки (I) означають сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) за даним винаходом за допомогою реакції, викликаной ферментом, шлунковою кислотою тощо, у фізіологічних умовах у живому організмі, тобто сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) за даним винаходом за допомогою окиснення, відновлення, гідролізу тощо внаслідок дії ферменту; сполуку, яка перетворюється на сполуку (I) за даним винаходом за допомогою гідролізу тощо внаслідок дії шлункової кислоти, тощо.

Проліки сполуки (I) можуть бути сполукою, одержаною шляхом піддавання аміногрупи у сполуці (I) ацилюванню, алкілюванню або фосфорилуванню (наприклад, сполукою, одержаною шляхом піддавання аміногрупи у сполуці (I) ейкозапентаєнілюванню, аланілюванню, пентиламінокарбонілюванню, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілюванню, тетрагідрофуранілюванню, піролідилметилуванню, півалоїлоксиметилуванню та трет-бутилюванню тощо); сполукою, одержаною шляхом піддавання гідроксигрупи у сполуці (I) ацилюванню, алкілюванню, фосфорилуванню або боруванню (наприклад, сполукою, одержаною шляхом піддавання гідрооксигрупи у сполуці (I) ацетилуванню, пальмітоїлюванню, пропаноїлюванню, півалоїлюванню, сукцинїлюванню, фумарилуванню, аланілюванню, диметиламінометилкарбонілюванню тощо); сполукою, одержаною шляхом піддавання карбоксильної групи у сполуці (I) естерифікації або амідуванню (наприклад, сполукою, отриманою шляхом піддавання карбоксильної групи в сполуці (I) етил-естерифікації, феніл-естерифікації, карбоксиметил-естерифікації, диметиламінометил-естерифікації, півалоїлоксиметил-естерифікації, етоксикарбонілоксietил-естерифікації, фталідил-естерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)-метил-естерифікації, циклогексилоксикарбонілетил-естерифікації і метиламідуванню тощо) і подібні. Будь-яка з цих сполук може бути одержана зі сполуки (I) способом, відомим як такий.

Проліки сполуки (I) також можуть бути такими, які перетворюються на сполуку (I) у фізіологічних умовах, як наприклад такими, як описано в IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticalc), Vol, 7, Design of Molecules, p, 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

У даній заявці проліки можуть утворювати сіль, та як таку сіль можна згадати ті солі, які наведені як приклади солі сполуки, представленій вищезазначеною формулою (I).

Сполука (I) може бути помічена ізотопом (наприклад,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) та подібні.

Сполука (I), помічена або заміщена ізотопом, може бути використана, наприклад, як маркер, що використовується для позитронної емісійної томографії (PET) (PET маркер), та вона є корисною в галузі медичної діагностики тощо.

Крім того, сполука (I) може бути гідратом або негідратом, або несольватом (наприклад, ангідридом), або сольватом (наприклад, гідратом).

Сполука (I) також включає форму перетворення з дейтерієм, де  $^1\text{H}$  перетворений на  $^2\text{H}$  (D).

Крім того, сполука (I) може бути фармацевтично прийнятним співкристалом або сіллю співкристалу. Співкристал або сіль співкристалу означають кристалічну речовину, що складається з двох або більше спеціальних твердих речовин при кімнатній температурі, кожна з яких має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, точку плавлення, температуру плавлення, гігроскопічність, розчинність та стійкість). Співкристал або сіль співкристалу можуть бути отримані способом співкристалізації, відомим *per se*.

Сполука (I) або її проліки (далі іноді просто скорочують як сполука за даним винаходом) має низьку токсичність, і може бути використана, як окремо, так і у формі фармацевтичної композиції (також називається лікарським засобом) шляхом змішування з фармакологічно прийнятним носієм і подібним для ссавців (наприклад, людини, миші, щура, кролика, собаки, кішки, великої рогатої худоби, коня, свиней, мавпи) як засіб для профілактики або лікування різних захворювань, зазначених нижче.

Як фармакологічно прийнятні носії можуть бути використані різні органічні або неорганічні речовини-носії, які звичайно використовуються як речовини для препаратів. Вони включені як наповнювач, змазуючий агент, зв'язуючий агент та розпушувач для твердих препаратів; або розчинник, солюбілізуєчий агент, суспендуєчий агент, ізотонічний агент, буфер і заспокійливий засіб для рідких препаратів; та подібні; та при необхідності можуть бути додані добавки для препаратів, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджувач тощо.

Переважаючими прикладами наповнювача є лактоза, сахароза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, желатинізований крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення, карбоксиметилцелюлоза натрію, гуміарабік, пулулан, легка безводна кремнієва кислота, синтетичний алюмінієвий силікат та магній алюмометасилікат.

Переважаючими прикладами змазуючого агенту є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк та колоїдний кремнезем.

Переважаючими прикладами зв'язуючого агенту є желатинізований крохмаль, сахароза, желатин, гуміарабік, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, кристалічна целюлоза, сахароза, D-манітол, трегалоза, декстрин, пулулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та полівінілпіролідон.

Переважаючими прикладами розпушувача є лактоза, сахароза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза кальцію, кроскармелоза натрію, карбоксиметилкрохмаль натрію, легка безводна кремнієва кислота та гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення.

Переважаючими прикладами розчинника є вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутна олія, кукурудзяна олія, оливкова олія та бавовняна олія.

Переважаючими прикладами солюбілізуєчого агента є поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трегалоза, бензилбензоат, етанол, трисамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію та ацетат натрію.

Переважаючими прикладами суспендуєчого агента є поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонат, лецитин, хлорид бензалконію, хлорид бензотонію, моностеарат гліцерину та подібні; гідрофільні полімери, такі як полі(вініловий спирт), полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та подібні, полісорбати; та поліоксєтилен-гідрогенізована касторова олія.

Переважаючими прикладами ізотонічного агента є хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт та глюкоза.

Переважаючими прикладами буфера є буфери фосфату, ацетату, карбонату, цитрату тощо.

Переважаючими прикладами заспокійливого засобу є бензиловий спирт.

Переважаючими прикладами консервантів є п-оксибензоатні ефіри, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота і сорбінова кислота.

Переважаючими прикладами антиоксидантів є сульфїтні солі і аскорбатні солі.

Переважаючими прикладами барвника є водні харчові барвники на основі смоли (наприклад, харчові барвники, такі як харчовий барвник червоний № 2 та 3, харчовий барвник жовтий № 4 та 5, харчовий барвник синій № 1 та 2 і подібні харчові барвники), нерозчинні протравлювальні лакоутворюючі барвники (наприклад, алюмінієва сіль вищезазначеного водного барвника на основі смоли), натуральні барвники (наприклад, β-каротин, хлорофіл, червоний оксид заліза) і подібні.

Переважаючими прикладами підсолоджувача є сахарин натрію, гліциризинат калію подвійний, аспартам і стевія.

Прикладами лікарської форми вищезазначеної фармацевтичної композиції є пероральні препарати, такі як таблетка (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям, сублінгвальну таблетку, таблетку, що розкладається у роті), капсула (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), гранула, порошок, троше, сироп, емульсія, суспензія, плівки (наприклад, плівки, що розкладаються у роті) і подібні; та парентеральні препарати, такі як ін'єкція (наприклад, підшкірна ін'єкція, внутрішньовенна ін'єкція, внутрішньом'язова ін'єкція, внутрішньочеревна ін'єкція, інфузія для крапельного введення), препарат для місцевого застосування (наприклад, препарат для нанесення на шкіру, мазь), супозиторій (наприклад, ректальний супозиторій, вагінальний супозиторій), пілюля, препарат для інтраназального застосування, препарат для інгаляційного введення (інгаляція), краплі для очей тощо, які можна відповідно безпечно вводити перорально або парентерально (наприклад, місцеве, ректальне, внутрішньовенне введення).

Ці препарати можуть бути препаратом з контрольованим вивільненням (наприклад, мікрокапсула з уповільненим вивільненням), таким як препарат з негайним вивільненням, препарат з уповільненим вивільненням тощо.

5 Фармацевтична композиція може бути одержана за допомогою способу, що звичайно використовується у галузі фармацевтичних композицій, наприклад, способу, описаного у Японській фармакопеї, та подібним.

Хоча вміст сполуки за даним винаходом у фармацевтичній композиції за даним винаходом залежить від лікарської форми, дози сполуки за даним винаходом тощо, він становить, наприклад, приблизно від 0,1 до 100 мас. %.

10 У випадку одержання перорального препарату, може бути використане покриття, коли це необхідно, для маскувння смаку, кишкової розчинності або стійкості.

Приклади основи для покриття, що використовується для нанесення покриття, включає основу для нанесення цукрового покриття, основу для нанесення водорозчинної плівки, основу для нанесення кишкорозчинного плівкового покриття та основу для нанесення плівкового покриття з уповільненим вивільненням.

15 Як основу для нанесення цукрового покриття застосовують сахарозу, та додатково можуть бути використані в комбінації один або декілька видів, вибраних з тальку, осажденного карбонату кальцію, желатину, гуміарабіку, пулулану, карнаубського воску тощо.

20 Приклади основи для нанесення водорозчинної плівки включають целюлозні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, метилгідроксietилцелюлоза та подібні; синтетичні полімери, такі як полівінілацетальдіетиламіноацетат, аміноалкілметакрилатний співполімер E [Eudragit E (торгівельне найменування)], полівінілпіролідон і подібне; та полісахариди, такі як пулулан та подібні.

25 Приклади основи для нанесення кишкорозчинного плівкового покриття включають целюлозні полімери, такі як фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлоза, ацетатфталат целюлози і подібні; полімери акрилової кислоти, такі як співполімер метакрилової кислоти L [Eudragit L (торгівельне найменування)], співполімер метакрилової кислоти LD [Eudragit L-30D-55 (торгівельне найменування)], співполімер метакрилової кислоти S [Eudragit S (торгівельне найменування)] та подібні; та природні речовини, такі як шелак і подібні.

30 Приклади основи для нанесення покриття з уповільненим вивільненням включають целюлозні полімери, такі як етилцелюлоза і подібні; та полімери акрилової кислоти, такі як співполімер аміноалкілметакрилату RS [Eudragit RS (торгівельне найменування)], суспензія співполімеру етилакрилату-метилметакрилату [Eudragit NE (торгівельне найменування)] та подібні.

35 Два або більше видів зазначених вище основ для покриттів можуть бути використані в суміші у відповідному співвідношенні. Крім того, наприклад, під час нанесення покриття можуть бути використані агенти, що захищають від світла, такі як оксид титану, оксид червоного заліза та подібні.

40 Оскільки сполука за даним винаходом демонструє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, канцерогенність) та менші побічні ефекти, її можна використовувати як профілактичний або терапевтичний засіб, або діагностичний агент для різних хвороб у ссавців (наприклад, людини, великої рогатої худоби, коня, собаки, кішки, мавпи, миші, щура).

45 Орексинові рецептори типу 2 вважаються залученими до широкого спектру біологічних функцій. Це свідчить про те, що цей рецептор відіграє роль у різноманітних захворюваннях людини або інших видів. Сполука за даним винаходом є корисною для лікування, попередження або зменшення ризику одного або декількох наступних симптомів або захворювань різних неврологічних та психічних захворювань, пов'язаних з одним або декількома орексиновими рецепторами типу 2. Такими захворюваннями є нарколепсія, ідіопатична гіперсомнія, гіперсомнія, синдром апное уві сні, синдром нарколепсії, що супроводжується симптомами подібними до нарколепсії, синдром гіперсомнії, що супроводжується гіперсомнією у денний час (наприклад, синдром Клейне-Левіна, велика депресія з гіперсомнією, хвороба дифузних тілець Леві, хвороба Паркінсона, прогресуючий супрануклеарний параліч, синдром Прадера-Вілі, синдром Мебіуса, синдром гіповентиляції, хвороба Німана-Піка типу C, контузія головного мозку, церебральний інфаркт, пухлина головного мозку, м'язова дистрофія, розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт, синдром Г'єна-Баре, енцефаліт Расмусена, енцефаліт Верніке, енцефаліт з ураженням лімбічної системи, енцефалопатія Хашимото), кома, втрата свідомості, ожиріння (наприклад, злоякісний мастоцитоз, екзогенне ожиріння, ожиріння,

пов'язане з гіперінсулінізмом, гіперплазмичне ожиріння, гіпофізарне відкладення жиру, гіпоплазмичне ожиріння, гіпотиреоїдне ожиріння, гіпоталамічне ожиріння, симптоматичне ожиріння, дитяче ожиріння, ожиріння верхньої частини тіла, аліментарне ожиріння, гіпогонадне ожиріння, системний мастоцитоз, інфільтративне ожиріння, центральний тип ожиріння), синдром резистентності до інсуліну, хвороба Альцгеймера, розлад свідомості, такий як кома, та подібні, побічні ефекти та ускладнення внаслідок анестезії, порушення сну, проблеми зі сном, безсонням, переривчастого сну, нічного міоклонусу, порушення стадії сну, що супроводжується швидкими рухами очних яблук, синдрому зміни часових поясів, синдрому десинхронізації фізіологічних циклів після трансмеридіональних перельотів, порушення сну у працівника, що працює позмінно, порушення сну, нічних жахів, депресії, великої депресії, сомнамбулізму, енурезу, порушення сну, хвороби Альцгеймера, захворювань, пов'язаних з циркадним ритмом, фіброміалгії, стану внаслідок погіршення якості сну, переїдання, обсесивно-компульсивного розладу харчової поведінки, захворювання, пов'язаного з ожирінням, гіпертонії, діабету, підвищеної концентрації інсуліну в плазмі та резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, гіперліпемії, раку ендометрію, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку товстої і прямої кишок, раку, остеоартриту, синдрому обструктивного апное уві сні, жовчнокам'яної хвороби, каміння в жовчному міхурі, захворювання серця, анормального серцебиття, аритмії, інфаркту міокарду, застійної серцевої недостатності, серцевої недостатності, коронарного захворювання серця, серцево-судинного захворювання, раптової смерті, синдрому полікістозних яєчників, краніофарингіоми, синдрому Прадера-Вілі, синдрому Фреліха, дефіциту гормону росту, карликовості, синдрому Тернера, гострого лімфобластного лейкозу у дітей, синдрому Х, порушення статевих гормонів, погіршеної репродуктивної функції, безпліддя, погіршення чоловічої гонадної функції, статевої та репродуктивної дисфункції, такої як надмірне оволосіння у жінок, дефектів у плода, пов'язаних з ожирінням вагітних, розладами моторики шлунково-кишкового тракту, такими як гастроєзофагеальний рефлюкс, пов'язаний з ожирінням, синдрому гіповентиляції внаслідок ожиріння (півквіський синдром), захворювань органів дихальної системи, таких як задишка, запалення, такого як системне запалення серцево-судинної системи, артеріосклерозу, гіперхолестеринемії, гіперурикемії, болю в попереку, захворювання жовчного міхура, подагри, раку нирки, ризику появи вторинного ожиріння, такого як зниження ризику гіпертрофії лівого шлуночка, мігрені, головного болю, невропатичного болю, хвороби Паркінсона, психозу, шизофренії, почервоніння обличчя, нічної пітливості, захворювань репродуктивної/сечової системи, захворювань, пов'язаних зі статевою функцією або репродуктивною здатністю, дистимічним розладом, біполярним розладом, біполярним розладом I, біполярним розладом II, циклотимічним розладом, гострим стресовим розладом, агорафобією, генералізованим тривожним розладом, обсесивно-компульсивним розладом, панічною атакою, панічним розладом, посттравматичним стресовим розладом, тривожним розладом, викликаним розлукою, соціофобією, тривожним розладом, гострими неврологічними та психічними розладами, такими як серцеве коронарне шунтування та посттрансплантаційний церебральний дефіцит, інсульту, ішемічного інсульту, ішемії головного мозку, травми спинного мозку, травми голови, перинатальної гіпоксії, зупинки серця, гіпоглікемічного пошкодження нерва, хореї Хантінгтона, аміотрофічного латерального склерозу, розсіяного склерозу, пошкодження ока, ретинопатії, когнітивного порушення, м'язового спазму, тремору, епілепсії, розладів, пов'язаних з м'язовою спастичністю, делирієм, амнестичним розладом, вікового зниження когнітивних функцій, шизоафективного розладу, маячного розладу, наркотичної залежності, дискінезії, синдрому хронічної втоми, патологічної втоми, синдрому Паркінсона, викликаного лікарськими засобами, синдрому Жиль де ла Турета, хореї, міоклонусу, тіків, синдрому втомлених ніг, дистонії, дискінезії, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), розладу поведінки, нетримання сечі, абстинентного синдрому, невралгії трійчастого нерва, втрати слуху, шуму в вухах, пошкодження нерву, ретинопатії, макулярної дегенерації, блювання, набряку мозку, болю, болю у кістках, артралгії, зубного болю, катаплексії та травматичного пошкодження мозку (TBI).

Особливо, сполука за даним винаходом корисна як терапевтичний або профілактичний лікарський засіб при нарколепсії, ідіопатичній гіперсомнії, гіперсомнії, синдромі апное уві сні, синдромі нарколепсії, що супроводжується симптомами подібними до нарколепсії, синдромі гіперсомнії, що супроводжується гіперсомнією у денний час (наприклад, хвороба Паркінсона, синдром Гійєна-Барє та синдром Клейне-Левіна), хворобі Альцгеймера, ожирінні, синдромі резистентності до інсуліну, серцевій недостатності, захворюваннях, пов'язаних з втратою кісткової маси, сепсисі, розладі свідомості, такому як кома та подібні, побічних ефектах та ускладненнях внаслідок анестезії, та подібних, або як анестезуючий антагоніст.

Доза сполуки за даним винаходом змінюється в залежності від суб'єкта введення, шляху

введення, цільової хвороби, симптомів тощо, наприклад, коли сполуку за даним винаходом вводять перорально або парентерально дорослому пацієнту, її доза складає, наприклад, приблизно від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла на дозу, переважно від 0,1 до 50 мг/кг маси тіла на дозу, більш переважно від 0,5 до 20 мг/кг маси тіла на дозу. Цю кількість бажано вводити від 1 до 3 порцій щодня.

Сполука за даним винаходом може бути використана в поєднанні з іншими лікарськими засобами (надалі скороченим як супутній лікарський засіб).

Комбінуючи сполуку за даним винаходом та супутній лікарський засіб може бути досягнутий переважний ефект, наприклад,

(1) доза може бути зменшена порівняно з однократним введенням сполуки за даним винаходом або супутнього лікарського засобу,

(2) лікарський засіб, який будуть поєднувати зі сполукою за даним винаходом, може бути вибраний залежно від стану пацієнтів (легкий випадок, важкий випадок тощо),

(3) період лікування може бути подовжений, вибравши супутній лікарський засіб, що має дію та механізм, відмінні від сполуки за даним винаходом,

(4) може бути передбачений тривалий ефект лікування шляхом вибору супутнього лікарського засобу, який має дію та механізм, відмінні від сполуки за даним винаходом,

(5) може бути досягнутий синергетичний ефект шляхом комбінованого застосування сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, та подібні.

У даній заявці сполуку за даним винаходом та супутній лікарський засіб, що використовуються в комбінації, називають "комбінованим агентом за даним винаходом".

При використанні комбінованого агента за даним винаходом, час введення сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу не обмежується, та сполука за даним винаходом або її фармацевтична композиція або супутній лікарський засіб або їх фармацевтична композиція можуть бути введені суб'єкту одночасно або можуть бути введені в різний час. Дозування супутнього лікарського засобу може бути визначене відповідно до клінічно застосовуваної дози, та його можна підібрати належним чином залежно від суб'єкта введення, шляху введення, хвороби, комбінації тощо.

Режим введення комбінованого агента за даним винаходом та супутнього лікарського засобу не є особливо обмеженим, тому сполуку за даним винаходом та супутній лікарський засіб потрібно лише об'єднувати при введенні. Приклади такого режиму введення включають наступне:

(1) введення одного препарату, одержаного шляхом одночасної обробки сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, (2) одночасного введення двох видів препаратів сполуки за даним винаходом та супутнього препарату, які були одержані окремо, одним і тим же шляхом введення, (3) введення двох видів препаратів сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, одним і тим же шляхом введення послідовно, (4) одночасне введення двох видів препаратів сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, різними способами введення, (5) введення двох видів препаратів сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, різними шляхами введення з рознесенням в часі (наприклад, введення в наступному порядку: сполука за даним винаходом та супутній лікарський засіб, або в зворотному порядку) і подібне.

Доза супутнього лікарського засобу може бути визначена належним чином на основі дози, що застосовується в клінічних ситуаціях. Співвідношення змішування сполуки за даним винаходом та супутнього лікарського засобу може бути належним чином визначене в залежності від суб'єкта введення, шляху введення, цільової хвороби, симптомів, комбінації тощо.

Наприклад, вміст сполуки за даним винаходом в комбінованому агенті за даним винаходом змінюється залежно від форми препарату і, як правило, складає від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, виходячи з всього препарату.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому агенті за даним винаходом змінюється залежно від форми препарату і, як правило, складає від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, виходячи з всього препарату.

Вміст добавок, таких як носії тощо, в комбінованому агенті за даним винаходом змінюється залежно від форми препарату, і, як правило, складає від приблизно 1 до приблизно 99,99 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас. %, виходячи з препарату.

Подібні вмісти можна застосовувати навіть тоді, коли сполуку за даним винаходом і супутній лікарський засіб окремо формують у препараті.

Приклади супутнього лікарського засобу включають, але не обмежуючись наступним: лікарський засіб при нарколепсії (наприклад, метилфенідат, амфетамін, пемолін, фенелзин, протриптилін, натрію оксibuтират, модафініл, кофеїн), засіб проти ожиріння (амфетамін, бензфетамін, бромкриптин, бупропіон, діетилпропіон, ексенатід, фенфлурамін, ліотиронін, ліраглутид, мазиндол, метамфетамін, октреотид, орлістат, фендиметразин, фендиметразин, фенметразин, фентермін, Qnexa (зареєстрована торговельна марка), фенілпропаноламін, прамлінтид, пропілгекседрин, рекомбінантний лептин, сибутрамін, топірамат, зимелідин, зонісамід, лоркасерин, метформін), інгібітор ацетилхолін естерази (наприклад, донепезил, ривастигмін, галантамін, занапезил, ідебенон, такрин), засіб при деменції (наприклад, мемантин), інгібітор продукування, секреції, накопичення, агрегації та/або відкладення β амілоїдного білка, інгібітор β секретаз (наприклад, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-(N, N-диметиламіно)метилтетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-(N, N-дипропіламіно)метилтетралін, 2-(N, N-диметиламіно)метил-6-(4'-метоксибіфеніл-4-іл)метокситетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-[2-(N, N-діетиламіно)етил]тетралін, 2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]-6-(4'-метилбіфеніл-4-іл)метокситетралін, 2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]-6-(4'-метоксибіфеніл-4-іл)метокситетралін, 6-(2'',4'-диметоксибіфеніл-4-іл)метокси-2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]метокси-2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-(3'',4'-диметоксибіфеніл-4-іл)метокси-2-[2-(N, N-диметиламіно)етил]тетралін, їх оптично активна форма, сіль та гідрат, OM99-2 (WO01/00663)), інгібітор γ секретаз, інгібітор агрегації β амілоїдного білка (наприклад, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (національна публікація міжнародної патентної заявки № 11-514333), PPI-558 (національна публікація міжнародної патентної заявки № 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β амілоїдна вакцина, β амілоїд-деградуєчий фермент та подібні, підсилювач функції мозку (наприклад, анірацетам, ніцерголін), лікарський засіб при хворобі Паркінсона [(наприклад, агоніст допамінових рецепторів (наприклад, L-DOPA, бромкриптин, перголід, таліпексол, праміпексол, каберголін, амантадин), інгібітор ферменту моноаміноксидази (MAO) (наприклад, депреніл, селегілін, ремоцемід, рилузол), антихолінергічний засіб (наприклад, тригексифенідил, біпериден), COMT інгібітор (наприклад, ентакапон)], лікарський засіб при аміотрофічному латеральному склерозі (наприклад, рилузол, тощо, нейротрофічний фактор), лікарський засіб при розвитку деменції, що супроводжується аномальною поведінкою, блуканням та подібне (наприклад, заспокійливий, ансіолітичний засіб), інгібітор апоптозу (наприклад, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), регенеративний прискорювач нейронної диференціації (наприклад, летепринім, ксаліпроден; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптид, 5,6-диметокси-2-[2,2,4,6,7-пентаметил-3-(4-метилфеніл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]ізоіндолін, 5,6-диметокси-2-[3-(4-ізопропілфеніл)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]ізоіндолін, 6-[3-(4-ізопропілфеніл)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]-6,7-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізоіндол та їх оптично активна форма, сіль або гідрат), нестероїдні протизапальні засоби (мелоксикам, теносикам, індометацин, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспірин, індометацин, тощо), стероїдний лікарський засіб (дексаметазон, гексестрол, ацетат кортизону, тощо), модифікуючий перебіг захворювання протиревматичний лікарський засіб (DMARD), антицитокіновий лікарський засіб (наприклад, інгібітор TNF, інгібітор MAP кінази), терапевтичний засіб при нетриманні, частому сечовипусканні (наприклад, гідрохлорид флавоксату, гідрохлорид оксibuтинін, гідрохлорид пропіверин), інгібітор фосфодіестерази (наприклад, силденафіл(цитрат)), агоніст допаміну (наприклад, апоморфін), антиаритмічні засоби (наприклад, мексилетин), статевий гормон або його похідне (наприклад, прогестерон, естрадіол, естрадіол бензоат), терапевтичний засіб при остеопорозі (наприклад, альфакальцидол, кальцитриол, елкатонін, кальцитонін, естриол, іприфлафон, памідронат динатрію, гідрат алендронату натрію, інкадронат динатрію), паратиреоїдний гормон (PTH), антагоністи кальцієвих рецепторів, лікарський засіб при інсомнії (наприклад, лікарський засіб на основі бензодіазепінів, лікарський засіб не на основі бензодіазепінів, агоніст мелатоніну, антагоністи орексинових рецепторів), лікарський засіб при шизофренії (наприклад, типові антипсихотичні засоби, такі як галоперидол та подібні; атипів антипсихотичні засоби, такі як клозапін, оланзапін, рисперидон, арипіпразол та подібні; лікарський засіб, що діє на метаботропний рецептор глутамату або рецептор глутамату, кон'югований з іонним каналом; інгібітор фосфодіестерази), лікарський засіб на основі бензодіазепінів (хлордіазепоксид, діазепам, клоразепат калію, лоразепам, клоназепам, алпразолом тощо), блокатор кальцієвих каналів L-типу (прегабалін тощо), трициклічний або тетрациклічний антидепресант (гідрохлорид

іміпраміну, гідрохлорид амітриптиліну, гідрохлорид дезипраміну, гідрохлорид кломіпраміну тощо), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (флувоксаміну малеат, гідрохлорид флуоксетин, гідробромід циталопраму, гідрохлорид сертралін, гідрохлорид пароксетину, есциталопраму оксалат тощо), інгібітор зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (гідрохлорид венлафаксину, гідрохлорид дулоксетину, гідрохлорид десвенлафаксину тощо), інгібітор зворотного захоплення норадреналіну (ребоксетин мезилат тощо), міртазапін, гідрохлорид тразодону, гідрохлорид нефазодону, гідрохлорид бупропіону, сетиптіліну малеат, агоніст 5-HT<sub>1A</sub>, (гідрохлорид буспірону, тандоспірону цитрат, гідрохлорид осемозотану тощо), 5-HT<sub>2A</sub>, зворотний агоніст 5-HT<sub>2A</sub>, антагоніст 5-HT<sub>3</sub> (ціамемазин тощо), неселективний β адrenoблокатор (гідрохлорид пропранолол, гідрохлорид окспренолол тощо), антагоніст гістаміну H<sub>1</sub> (гідрохлорид гідроксизину тощо), CRF антагоніст, інший анксиолітичний засіб (мепробамат тощо), антагоніст тахікініну (МК-869, саредутант тощо), лікарський засіб, який діє на метаботропний рецептор глутамату, ССК антагоніст, антагоніст β3 адреналіну (гідрохлорид амібегрону тощо), GAT-1 інгібітор (гідрохлорид тіагабіну тощо), блокатор кальцієвих каналів N-типу, інгібітор карбоангідрази II, агоніст фрагменту NMDA гліцин, антагоніст NMDA (мемантин тощо), агоніст периферійних бензодіазепінових рецепторів, блокатор вазопресину, блокатор вазопресину V1b, блокатор вазопресину V1a, інгібітор фосфодіестерази, опіоїдний антагоніст, опіоїдний агоніст, уридин, агоніст рецептора нікотинової кислоти, тиреоїдний гормон (Т3, Т4), TSH, TRH, MAO інгібітор (фенелзин сульфат, транілципромін сульфат, моклобемід тощо), COMT інгібітор (ентакапон тощо), лікарський засіб при біполярному розладі (карбонат літію, натрію вальпроат, ламотригін, рилузол, фелбамат тощо), антагоніст канабіноїдного рецептора CB1 (римонабант тощо), FAАН інгібітор, блокатор натрієвих каналів, проти-ADHD лікарський засіб (гідрохлорид метилфенідату, гідрохлорид метамфетаміну тощо), лікарський засіб при алкоголізмі, лікарський засіб при аутизмі, лікарський засіб при синдромі хронічної втоми, лікарський засіб при спазмі, лікарський засіб при синдромі фібротріалгії, лікарський засіб при головному болю, лікарський засіб при відмові від куріння, лікарський засіб при міастенії гравіс, лікарський засіб при церебральному інфаркті, лікарський засіб при маніакальному синдромі, лікарський засіб при гіперсомнії, лікарський засіб при болю, лікарський засіб при дистимії, лікарський засіб при атаксії, лікарський засіб при чоловічій та жіночій сексуальній дисфункції, лікарський засіб при мігрені, лікарський засіб при патологічній пристрасі до азартних ігор, лікарський засіб при синдромі стомлених ніг, лікарський засіб при наркотичній залежності, лікарський засіб при синдромі, пов'язаному з надмірним вживанням алкоголю, лікарський засіб при синдромі роздратованої товстої кишки, лікарський засіб при ALS (рилузол тощо, нейротрофічний фактор тощо), лікарський засіб при порушенні ліпідів, такий як гіпохолестеринемічний засіб (серії статинів (правастатин натрію, аторвастатин, симвастатин, розувастатин тощо), фібрат (клофібрат тощо), інгібітор скваленсинтетази), лікарський засіб при патологічній поведінці або препарат для пригнічення дромоманії внаслідок деменції (заспокійливі засоби, анксиолітичний засіб тощо), засіб проти ожиріння, лікарський засіб при діабеті, терапевтичний засіб при діабетичних ускладненнях, лікарський засіб при гіпертензії, лікарський засіб при гіпотензії, сечогінний хіміотерапевтичний засіб, імунотерапевтичний засіб, антитромботичний засіб, протираковий засіб та подібні.

Два або більше видів зазначеного вище супутнього лікарського засобу можуть бути використані в суміші у відповідному співвідношенні.

Коли сполука за даним винаходом застосовується до кожного з вищезазначених захворювань, її також можна застосовувати в комбінації з біологічними препаратами (наприклад, антитілом, нуклеїновою кислотою або похідним нуклеїнової кислоти, аптамером, вакцинним препаратом), або можна поєднати з методом генотерапії і подібними та застосовувати у вигляді комбінованої терапії, або її також можна застосовувати в комбінації з лікуванням у психіатричній сфері без вживання лікарських засобів.

Приклади антитіла та вакцинного препарату включають вакцинний препарат проти ангіотензину II, вакцинний препарат проти CЕТР, CЕТР антитіло, антитіло проти антитіла TNFα та інших цитокінів, вакцинний препарат на основі амілоїду β, вакцина для діабету типу 1 (наприклад, DIAPEP-277 від Peptor), антитіло проти ВІЛ та вакцинний препарат проти ВІЛ, а також антитіла або вакцинні препарати проти цитокінів, ферментів типу ренін-ангіотензин та їх продуктів, антитіла або вакцинні препарати проти ферментів або білків, що залучені в метаболізм ліпідів крові, антитіла або вакцини, пов'язані з ферментами та білками, що беруть участь у системі згортання крові або фібринолізу, антитіла або вакцинні препарати проти білків, залучених у метаболізмі цукру та резистентність до інсуліну, тощо. Крім того, сполука за даним винаходом може бути використана у поєднанні з біологічними препаратами, що відносяться до факторів росту, таких як GH, IGF тощо.

Приклади методу генотерапії включають метод лікування, який використовує ген, що відноситься до цитокіну, ферменту типу ренін-ангіотензин та його продукту, G-білка, рецептора, зв'язаного з G-білком, та його фосфорилуючого ензиму, способу лікування з використанням ДНК пастки, такої як NFκB пастка та подібна, метод лікування з використанням антисенсу, метод лікування з використанням гену, що відноситься до ферменту або білка, що залучені в метаболізм ліпідів крові (наприклад, ген, що відноситься до метаболізму, екскреції та абсорбції холестерину або тригліцериду або HDL-холестерину або фосфоліпиду крові), метод лікування з використанням гену, що відноситься до ферменту або білка, що залучений в терапію ангиогенезу для периферичної судинної обструкції тощо (наприклад, фактори росту, такі як HGF, VEGF та ін.), метод лікування з використанням гену, що відноситься до білка, який залучений в метаболізмі глюкози та резистентність до інсуліну, антисенс проти цитокінів, таких як TNF та подібні.

Приклади методу лікування в психіатричній сфері без застосування лікарських засобів включають модифіковану електросудомну терапію, глибоку стимуляцію мозку, повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію, психотерапію, включаючи когнітивну поведінкову терапію тощо.

Сполука за даним винаходом також може застосовуватися в комбінації з різними методами регенерації органів, такими як регенерація серця, регенерація нирок, регенерація підшлункової залози, реваскуляризація тощо, клітинною трансплантаційною терапією з використанням клітин кісткового мозку (моноклеарна клітина, отримана з кісткового мозку, мієлогенна стовбурова клітина), або штучним органом, що використовує тканинну інженерію (наприклад, штучну кровеносну судину, кардіоміоцитний лист).

Сполука за даним винаходом може бути введена перорально, парентерально (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньочеревно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньовентрикулярно, за допомогою інтрацистернальної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції, або імплантата), та шляхом місцевого введення, як наприклад інгаляційний спрей, інтратрахеального, назального, вагінального, ректального, сублінгвального, підшкірного, трансдермального введення та окулярної інстиляції, у прийнятній стандартній лікарській формі, що містить фармацевтично прийнятний звичайний нетоксичний носій, допоміжний лікарський засіб і основу, придатні для кожного способу введення. Окрім лікування теплокровних тварин, таких як миша, щур, кінь, велика рогата худоба, вівця, собака, кішка, мавпа та подібні, сполука за даним винаходом ефективна для застосування у людини.

Фармацевтична композиція для введення сполуки за даним винаходом може бути звичайно надана в одиничній лікарській формі та може бути одержана за допомогою будь-якого зі способів, добре відомих у галузі фармацевтики. Всі способи включають стадію змішування активного інгредієнта та одного або більше носіїв, що складають допоміжні компоненти. Як правило, фармацевтичну композицію готують шляхом рівномірного та повного змішування активного інгредієнта з рідким носієм або дрібноподрібненим твердим носієм або обома, а потім формують продукт у потрібну лікарську форму при необхідності. У фармацевтичну композицію активна сполука, яка представляє інтерес, включена в кількості, достатній для отримання бажаного впливу на процес або стан захворювання. Як використовується в даній заявці, термін "композиція" призначений для включення продукту, що містить визначені кількості певних інгредієнтів, та всіх продуктів, отриманих прямо чи опосередковано з комбінації вказаних кількостей вказаних інгредієнтів.

Фармацевтична композиція для перорального застосування може бути одержана за будь-яким способом, відомим у цій галузі, що стосується виготовлення фармацевтичних композицій, та така композиція може містити один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджувача, ароматизатора, барвника та консервантів, для одержання препарату, що має фармацевтично високу якість і хороший смак. Таблетка містить активний інгредієнт у суміші з фармацевтично прийнятним нетоксичним наповнювачем, придатним для виготовлення таблеток. Ці наповнювачі можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію, фосфат натрію тощо; гранулюючим агентом і розпушувачем, таким як кукурудзяний крохмаль, альгінова кислота тощо; зв'язуючим агентом, таким як крохмаль, желатин, аравійська камедь тощо; та змазуючим агентом, таким як стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк тощо. Таблетки можуть бути не покриті або покриті відомими методами для затримки розпаду та абсорбції в шлунково-кишковому тракті, при цьому тривалість дії забезпечується протягом тривалого періоду часу. Композиція для перорального застосування також може бути представлена у формі твердої желатинової капсули, де активний інгредієнт змішують з інертним твердим розріджувачем, таким як карбонат кальцію, фосфат кальцію та каолін, або у формі м'якої желатинової капсули,

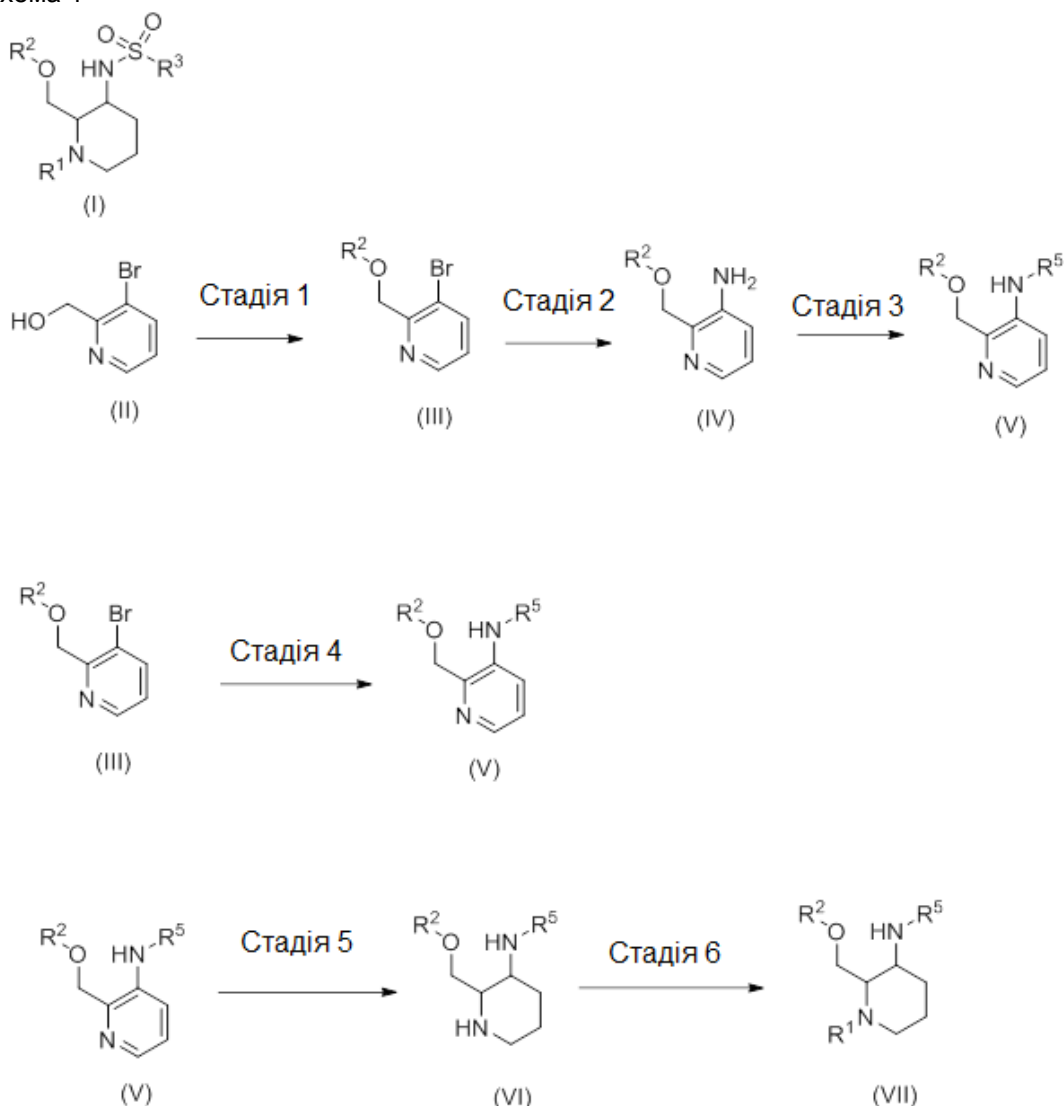


в якій активний інгредієнт змішують з водою або масляним середовищем, таким як арахісове масло, рідкий парафін та оливкова олія. Водна суспензія містить активну речовину у поєднанні з наповнювачами, придатними для одержання водної суспензії. Масляна суспензія може бути сформована шляхом суспендування активного інгредієнта у придатному маслі. Емульсія масла в воді також може бути застосована. Дисперговані порошки та гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, забезпечують активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом і одним або декількома консервантами. Фармацевтична композиція даної сполуки може бути у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії. Сполуку за винаходом також можна вводити у формі супозиторію для ректального введення. Для місцевого застосування можна використовувати крем, мазь, желе, розчин, суспензію та подібні, що містять сполуку за даним винаходом. Сполука за даним винаходом також може бути сформована для введення шляхом інгаляції. Сполука за даним винаходом також може бути введена за допомогою трансдермального пластиру відповідно до способу, відомого у цій галузі.

Хоча розглянуті різні способи одержання сполуки (I) за даним винаходом або її солі (далі їх просто називають сполукою (I)), їх типовий приклад показаний на наступній Схемі 1. У поясненні наступного способу одержання сполука та її продукт реакції, які є вихідними речовинами, можуть утворювати сіль, що не впливає негативно на реакцію.

Сполуку (I) одержують, наприклад, за допомогою способу, наведеного на наступній схемі 1.

Схема 1



де  $R^5$  являє собою карбонільну групу або сульфонільну групу, заміщену  $R^3$ , та інші символи є такими, як визначено вище.

Оскільки сполука (II) є вихідною речовиною, наприклад, то може бути використана комерційно доступна сполука або сполука, відома як така, або сполука, одержана за допомогою способу, аналогічного способу її одержання, (наприклад, Organic Letters 2008, V10(13), 2701-2704) та інші).

Стадія 1 може бути проведена за допомогою способу, відомого як такий, або способу, аналогічного йому. Наприклад, може бути використана реакція алкілювання (наприклад, S. R. Sandler and W. Karo, Organic Functional Group Preparations I, 2nd ed., Academic Press, 1983, Chapter 13) тощо) і подібні.

Для стадії 2, наприклад, може бути використаний спосіб, відомий як такий (наприклад, Journal of Organic Chemistry, 77(16), 6908-6916; 2012 тощо) та подібний.

На Стадії 3 показано одержання сполуки (V) шляхом реакції сполуки (IV) з сульфонілхлоридом, ацилхлоридом або ізоціанатом у присутності основи.

Як основу використовують органічні основи (наприклад, триетиламін, піридин, діетилизопропіламін, метоксид натрію, етоксид натрію тощо), неорганічні основи (наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрогенкарбонат натрію, гідрогенкарбонат калію, карбонат цезію, гідрид натрію, металічний натрій тощо) і подібні. Кількість основи, яка буде використовуватися, зазвичай становить від 1 до 10 моль, переважно від 1 до 3 моль на 1 моль сполуки (IV). Як тип основи переважно є органічна основа, переважними є триетиламін, піридин, діетилизопропіламін і подібні, зокрема піридин.

Цю реакцію переважно можна проводити в розчиннику. Як розчинник, використовують вуглеводні (наприклад, пентан, гексан, циклогексан, бензол, толуол та подібні), прості ефіри

(наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан та подібні), аміди (наприклад, N, N-диметилформамід, триамід гексаметилфосфорної кислоти та подібні), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ тощо), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид та подібні), сечовини (наприклад, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідин) і подібні. Коли вищезазначена органічна основа є рідиною (наприклад, триетиламін, піридин, діетилізопропіламін і подібні), її також можна використовувати як розчинник. Ці розчинники можуть використовуватися окремо, або два або більше їх видів можна змішувати у відповідному співвідношенні та використовувати. Кількість розчину, що використовується, зазвичай становить від 1 до 100 мл, переважно від 5 до 20 мл на 1 г сполуки (IV). Температура реакції, як правило, становить від -20 °C до температури кипіння розчинника, яка буде використовуватися для реакції, переважно від 0 °C до 60 °C. Хоча час реакції змінюється в залежності від типу та кількості основи, яка буде використовуватися, тощо, він становить від 10 хв. до 3 днів, переважно від 1 до 24 год.

Стадія 4 може бути проведена відповідно до, наприклад, способу, відомого як такого (наприклад, Organic Letters 2011, V13 (10), 2564-2567) тощо).

Стадія 5 може бути проведена відповідно до, наприклад, способу, відомого як такого (наприклад, WO 2011119541 A1 тощо).

Стадія 6 може бути проведена відповідно до способу, відомого як такого (наприклад, S.R. Sandler and W. Karo, Organic Functional Group Preparations II, 2nd ed., Academic Press, 1989, Chapter 6) тощо).

У одержаній таким чином сполуці (VII) внутрішньомолекулярна функціональна група також може бути перетворена на цільову функціональну групу за допомогою комбінації хімічних реакцій, відомих як такі. Приклади хімічної реакції включають реакцію окислення, реакцію відновлення, реакцію алкілювання, реакцію ацилювання, реакцію введення сечовинних фрагментів, реакцію гідролізу, реакцію амінування, реакцію етерифікації, реакцію арильного сполучення, реакцію зняття захисної реакції тощо.

У зазначеному вище способі одержання, коли вихідна сполука має аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксигрупу, карбонільну групу або меркаптогрупу як замісник, то у ці групи може бути введена захисна група, яка зазвичай використовується в хімії пептидів, та цільова сполука може бути отримана шляхом видалення захисної групи при необхідності після реакції.

Приклади аміно-захисної групи включають формільну групу, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу, C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільну групу, бензоїльну групу, C<sub>7-10</sub> аралкіл-карбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), C<sub>7-14</sub> аралкілокси-карбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл), тритильну групу, фталоїльну групу, N, N-диметиламінометиленову групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) та подібні. Ці групи можуть бути заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади карбоксил-захисної групи включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>7-10</sub> аралкільну групу (наприклад, бензил), фенільну групу, тритильну групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) та подібні. Ці групи можуть бути заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади гідрокси-захисної групи включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, фенільну групу, тритильну групу, C<sub>7-10</sub> аралкільну групу (наприклад, бензил), формільну групу, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу, бензоїльну групу, C<sub>7-10</sub> аралкіл-карбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), 2-тетрагідропіранільну групу, 2-тетрагідрофуранільну групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) та подібні. Ці групи можуть бути заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади карбоніл-захисної групи включають циклічний ацеталь (наприклад, 1,3-діоксан), нециклічний ацеталь (наприклад, ди-C<sub>1-6</sub> алкілацеталь) та подібні.

Приклади меркапто-захисної групи включають C<sub>1-6</sub> алкільну групу, фенільну групу, тритильну групу, C<sub>7-10</sub> аралкільну групу (наприклад, бензил), C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільну групу, бензоїльну групу, C<sub>7-10</sub> аралкіл-карбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільну групу, C<sub>6-14</sub> арилокси-карбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл), C<sub>7-14</sub> аралкілокси-карбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл), 2-тетрагідропіранільну групу, C<sub>1-6</sub> алкіламіно-карбонільну групу (наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл) та

подібні. Ці групи можуть бути заміщені від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи та нітрогрупи.

Вищезазначені захисні групи можуть бути видалені шляхом реакції зняття захисних груп, відомих самих по собі.

5 Сполука (I), одержана за допомогою вищезазначеного способу одержання, може бути виділена та очищена за допомогою відомих способів, таких як екстракція розчинником, перетворення на рідину, фазовий перенос, кристалізація, перекристалізація, хроматографія, тощо.

10 Коли сполука (I) містить оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер і ротамер, ці сполуки також включені в сполуку (I), та кожна з них може бути одержана у вигляді окремого продукту методом синтезу або методом розділення, відомих як такі. Наприклад, коли в сполуці (I) існує оптичний ізомер, то оптичний ізомер, виділений зі сполуки, також охоплений сполукою (I).

В даній заявці оптичний ізомер може бути одержаний способом, відомих як такий.

Сполука (I) може бути кристалом.

15 Кристал сполуки (I) (далі іноді буває скорочений як кристал згідно з даним винаходом) може бути отриманий шляхом кристалізації сполуки (I) шляхом застосування методу кристалізації, відомого як такий.

20 Кристал згідно з даним винаходом є кращим щодо фізико-хімічних властивостей (наприклад, температури плавлення, розчинності, стійкості) та біологічних властивостей (наприклад, фармакокінетики (абсорбційна здатність, розподілення, метаболізм, екскреція), ефективність експресії), та є надзвичайно корисним як лікарський засіб.

Приклади

25 Даний винахід детально пояснюється далі, посилаючись на Приклади, Експериментальні Приклади та Приклади композицій. Проте, приклади не обмежують даний винахід, і даний винахід може бути модифікований в рамках даного винаходу.

"Кімнатна температура" в наступних Прикладах загалом становить від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення для змішаного розчинника, якщо не зазначене інше, є співвідношенням змішування об'єму та % означає мас. %, якщо не зазначено інше.

30 Елюювання за допомогою колоночної хроматографії в Прикладах виконували під контролем за допомогою ТШХ (тонкошарова хроматографія), якщо не зазначено інше. При контролі за допомогою ТШХ як ТШХ пластини використовували 60 F<sub>254</sub>, виготовлений компанією Merck, як елюент використовували розчинник, який використовувався як елююючий розчинник в колонковій хроматографії, а для виявлення використовували УФ-детектор. У колонковій хроматографії на силікагелі, позначення NH означає використання амінопропілсиланового силікагелю, а позначення Діол означає використання 3-(2,3-дигідроксипропокси)пропілсиланового силікагелю. У препаративній ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) позначення C18 означає використання октадецил-зв'язаного силікагелю. Співвідношення елююючих розчинників, якщо не зазначено інше, є співвідношення змішування за об'ємом.

40 У наступних прикладах використовуються такі скорочення.

ТГФ: тетрагідрофуран, ДМСО: диметилсульфоксид, DME: 1,2-диметоксіетан, ІРЕ: ізопропіловий ефір, PdCl<sub>2</sub>(dppf): 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II)дихлорид, NMP: 1-метил-2-піролідон, МПа: мегапаскаль, psi: фунт/кв.дюйм, CDCl<sub>3</sub>: дейтерохлороформ, ДМСО-d<sub>6</sub>: дейтеродиметилсульфоксид.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (протонний ядерний магнітний резонанс) вимірювали за допомогою ЯМР з перетворенням Фур'є. Для аналізу <sup>1</sup>H ЯМР використано програмне забезпечення ACD/SpecManager (торгівельна марка) тощо. Іноді не описуються дуже слабковиражені піки протонів гідроксильної групи, аміногрупи та подібних.

50 МС (маспектр) вимірювали за допомогою РХ/МС (мас-спектрометр рідинного хроматографа). Як метод іонізації використовували метод ESI (електророзпилювальна іонізація), або метод АРСІ (хімічна іонізація при атмосферному тиску). Дані вказані як знайдені. Хоча зазвичай спостерігається молекулярний пік іонів, іноді спостерігається фрагментний іон. У випадку солі зазвичай спостерігається пік молекулярного іону або іонний фрагмент вільної форми.

55 Піки порошкової рентгенівської дифракції в Прикладах означають піки, виміряні при кімнатній температурі за допомогою Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan), використовуючи випромінювання Cu Kα як джерело випромінювання. Умови вимірювання були наступними.

Електрична напруга/Електричний струм: 40 кВ/50 мА

Швидкість сканування: 6 градусів/хв.

60 Діапазон сканування 2 Тета: 2-35 градусів

Ступінь кристалічності порошкової рентгенівської дифракції в Прикладах був розрахований методом Германа.

Приклад 1

N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 3-бром-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піридин

До суспензії 60 % гідриду натрію (7,00 г) в ТГФ (80 мл) додавали цис-4-ізопропілциклогексанол (19,91 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, до реакційної суміші додавали 3-бром-2-(бромметил)піридин (17,56 г), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на NH силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (17,30 г).

МС, знайдений: 312,2, 314,2.

В) N-(2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

Суміш 3-бром-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піридину (3,0 г), метансульфонамід (1,097 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,408 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (0,440 г), карбонату цезію (4,70 г) та ТГФ (40 мл) перемішували з нагріванням при мікрохвильовому випромінюванні при 120 °C протягом 20 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,310 г).

МС, знайдений: 327,3.

С) N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

Суміш N-(2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (2,285 г), оксиду платини (0,079 г), метанолу (15 мл) та оцтової кислоти (15 мл) перемішували протягом ночі в 0,6 МПа атмосфері водню при 50 °C. Суміш фільтрували, та фільтрат нейтралізували насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію при 0 °C та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на NH силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,630 г).

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

Приклад 2

(2R, 3S)-N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід

До розчину (2S, 3S)-2,3-біс((4-метилбензоїл)окси)бурштинової кислоти (579 мг) в етанолі (4 мл) додавали розчин N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (498 мг) в етанолі (4 мл) при кімнатній температурі, та розчин витримували протягом ночі. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, та промивали ацетонітрилом, одержуючи тверду речовину (270 мг). До розчину отриманої твердої речовини (100 мг) та триетиламіну (0,078 мл) в ТГФ (2 мл) додавали етилізоціанат (14,83 мг) при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (54 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (6H, д), J=6,8 Гц), 1,20-1,25 (1H, м), 1,34-1,53 (5H, м), 1,56-1,71 (8H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 1,89 (2H, д), J=13,4 Гц), 2,82 (1H, тд, J=12,7, 2,7 Гц), 3,00 (3H, с), 3,25 (2H, кд), J=7,2, 5,4 Гц), 3,48-3,61 (3H, м), 3,66-3,79 (1H, м), 3,87 (1H, дд, J=9,3, 7,8 Гц), 4,44-4,56 (1H, м), 4,66 (1H, т, J=4,9 Гц), 5,73 (1H, д), J=7,7 Гц).

Приклад 3

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 3-бром-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піридин

До розчину цис-4-фенілциклогексанолу (50,8 г) в ТГФ (300 мл) додавали 60 % гідрид натрію (17,29 г) при 0 °С, та суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(бромметил)піридин (72,3 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом.

Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (84,43 г).

МС, знайдений: 346,0, 348,0.

В) N-(2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До суміші 3-бром-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піридину (38 г) в DME (450 мл) додавали ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (9,32 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (10,05 г), карбонат цезію (53,6 г) та метансульфонамід (12,53 г) при кімнатній температурі та реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 100 °С протягом 5 год. До реакційної суміші при кімнатній температурі додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи тверду речовину блідо-оранжевого кольору, яку перекристалізовували з етилацетату/гексану, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (17,19 г).

МС, знайдений: 361,2.

С) N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

Суміш N-(2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (6,48 г), 5 % родій/вуглець (7,40 г), та розчин етанолу/оцтової кислоти (9:1) (222,22 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 23,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом, послідовно промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. До розчину отриманого залишку (6,80 г) в етилацетаті (48 мл) додавали розчин (+)-мигдальної кислоти (2,82 г) в етилацетаті (20 мл) при 60 °С, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 год. Затравку кристалів додавали до реакційної суміші при 50 °С, та суміш поступово охолоджували до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Сіль збирали фільтруванням, та промивали змішаним розчинником етилацетат/IPE (2:3). Тверду речовину перекристалізовували зі змішаного розчинника етилацетат/ацетонітріл (1:1). Отриманий кристал розчиняли в етилацетаті-10 % водному розчині карбонату калію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,09 г).

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

Приклад 4

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

Реакційну суміш N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (220 мг), піридин (4 мл) та оцтового ангідриду (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок очищали за допомогою NH колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (249 мг).

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

Приклад 5

Метил(2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат

До реакційної суміші N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (58 мг), триетиламіну (0,044 мл) в ТГФ (3 мл) додавали метил хлорформіат (0,024 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок

очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (64 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,58 (2H, м), 1,59-1,67 (2H, м), 1,68-1,89 (6H, м), 2,01-2,12 (3H, м), 2,47-2,61 (1H, м), 2,73-2,88 (1H, м), 2,99 (3H, с), 3,53-3,63 (2H, м), 3,64-3,69 (1H, м), 3,70-3,77 (3H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,48-4,73 (1H, м), 6,00 (1H, шс), 7,14-7,26 (3H, м), 7,27-7,35 (2H, м).

#### Приклад 5А

Метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (1,09 г) в ТГФ (25 мл) додавали метил хлорформіат (337 мг) та триетиламін (0,622 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом вихідних. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в гарячому етанолі (3 мл), та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після того, як кристали починали осаджуватися, до розчину додавали воду (3 мл) та потім перемішували протягом ночі. Кристали збирали фільтруванням, одержуючи кристали зазначеної у заголовку сполуки (1,023 г).

Порошкові рентгенівські дифрактограми отриманих кристалів отримані з використанням Ultima IV з Cu Kα випромінюванням.

Отриманий кристал характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має характеристичні піки при куті дифракції (2θ) 8,8°, 11,0°, 13,4°, 15,3°, 17,6°, 19,2°, 20,4° та 23,4°.

#### Приклад 6

N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід ацетат

А) 3-бром-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

Розчин цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексанолу (1,91 г) в ТГФ (40 мл) охолоджували до 0 °С, додавали 60 % гідрид натрію (0,720 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(бромметил)піридин (2,416 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та при 70 °С протягом 3 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,33 г).

МС, знайдений: 382,0, 384,0.

В) N-(2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

Суміш 3-бром-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (3,3 г), метансульфонамід (0,985 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,440 г), тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,395 г), карбонату цезію (4,22 г) та DME (40 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 95 °С в атмосфері азоту протягом 6 год. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,20 г).

МС, знайдений: 397,2.

С) N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід ацетат

Суміш N-(2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (1,95 г), 5 % родій/вуглець (2,025 г), етанолу (45 мл) та оцтової кислоти (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 6 год. Суміш фільтрували, до фільтрату додавали толуол, та суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали IPE, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,5045 г).

МС, знайдений: 403,2.

#### Приклад 7

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід ацетат (1,15 г) розчиняли в етилацетаті та суміш підлучували водним розчином гідроксиду натрію 1 моль/л. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Від залишку (0,976 г) відокремлювали 295,5 мг за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD (LF001), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=700/300/1) та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (0,143 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,59 (3H, м), 1,60-1,77 (6H, м), 1,81-1,89 (1H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,52 (1H, тт, J=11,1, 4,0 Гц), 2,64-2,76 (1H, м), 2,90 (1H, ддд, J=8,1, 4,4, 1,9 Гц), 2,94-3,01 (3H, м), 3,07 (1H, дт, J=11,5, 2,4 Гц), 3,30-3,42 (1H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,56-3,67 (2H, м), 3,71-3,79 (1H, м), 5,35 (1H, д), J=8,0 Гц), 6,61 (1H, тт, J=8,9, 2,3 Гц), 6,69-6,79 (2H, м).

Приклад 8

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (200 мг) та триетиламіну (0,138 мл) в ТГФ (5 мл) додавали ацетил хлорид (0,068 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом 30 хв. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (218 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (1H, шс), 1,58-1,88 (7H, м), 1,97-2,25 (6H, м), 2,44-2,66 (1H, м), 2,92-3,14 (4H, м), 3,39-3,75 (4,5H, м), 3,84-4,08 (1H, м), 4,38 (0,5H, шс), 5,11 (1H, шс), 5,24-6,18 (1H, м), 6,62 (1H, тт, J=9,0, 2,3 Гц), 6,76 (2H, д), J=6,8 Гц).

Приклад 9

N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 8-(2,5-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

До перемішаного розчину (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (4,11 г), 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл трифторметансульфонату (5 г), карбонату натрію (7,35 г) та хлориду літію (0,037 г) в DME (60 мл)-вода (15,00 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,002 г) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °C в атмосфері азоту протягом ночі. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,582 г).

МС, знайдений: 253,0.

В) 8-(2,5-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

До розчину 8-(2,5-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (800 мг) в етанолі (15 мл) додавали 10 % паладій/вуглець (337 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 1 год. Суміш фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (754 мг).

МС, знайдений: 255,0.

С) 4-(2,5-дифторфеніл)циклогексанон

До розчину 8-(2,5-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декану (4,15 г) в ацетоні (30 мл) додавали 2 моль/л соляну кислоту (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розділяли шляхом додавання етилацетату. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,32 г).

МС, знайдений: 211,0.

Д) цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексанол

До розчину 4-(2,5-дифторфеніл)циклогексанону (3,32 г) в ТГФ (150 мл) додавали розчин три-(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (46,0 мл) при -78 °C. Суміш перемішували при 0 °C



протягом 3 год. До суміші по краплям додавали 30 % водний перекис водню при 0 °С, та суміш перемішували протягом 5 хв. До реакційної суміші додавали, в такому порядку, ацетон (22 мл), воду (52 мл), 30 % водний перекис водню (22 мл), та суміш перемішували протягом 5 хв та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,85 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (1H, д), J=2,3 Гц), 1,64-1,99 (8H, м), 2,75-2,98 (1H, м), 4,07-4,23 (1H, м), 6,74-7,06 (3H, м).

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

Розчин цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексанолу (2,85 г) в ТГФ (60 мл) охолоджували до 0 °С, додавали 60 % гідрид натрію (1,074 г), та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(хлорметил)піридин (3,60 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв та при 70 °С протягом 3 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (4,33 г).

МС, знайдений: 382,0, 383,9.

Ф) N-(2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До перемішаного розчину 3-бром-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (4,33 г), метансульфонамід (1,293 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,962 г) та карбонату цезію (5,54 г) в DME (65 мл) додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (1,037 г) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °С в атмосфері азоту протягом 6 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,95 г).

МС, знайдений: 397,1.

Г) N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід.

До перемішаного розчину N-(2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (3,76 г) в етанолі (99 мл) та оцтової кислоти (11,00 мл) додавали 5 % родій/вуглець (3,90 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 11 год. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Після промивання ІРЕ-метанол, залишок суспендували в насиченому водному розчині гідрогенкарбонату натрію, та суспензію екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,015 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44-1,65 (7H, м), 1,69-1,82 (3H, м), 2,02 (3H, д), J=13,3 Гц), 2,59-2,75 (1H, м), 2,80-2,94 (2H, м), 2,96-3,00 (3H, м), 3,08 (1H, дт, J=11,5, 2,4 Гц), 3,31-3,42 (1H, м), 3,51 (1H, дд, J=9,3, 4,4 Гц), 3,62 (2H, д), J=2,7 Гц), 5,37 (1H, д), J=6,1 Гц), 6,73-6,87 (1H, м), 6,89-7,02 (2H, м).

Приклад 10

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=700/300/1) та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (0,718 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,65 (6H, м), 1,70-1,83 (4H, м), 1,93-2,12 (3H, м), 2,70 (1H, тд, J=11,6, 2,8 Гц), 2,80-2,95 (2H, м), 2,98 (3H, с), 3,09 (1H, дт, J=11,5, 2,2 Гц), 3,30-3,43 (1H, м), 3,48-3,55 (1H, м), 3,59-3,70 (2H, м), 5,30-5,60 (1H, м), 6,76-6,87 (1H, м), 6,88-7,04 (2H, м).

Приклад 11

метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (300 мг) та триетиламіну (0,207 мл) в ТГФ (5 мл) додавали метил хлорформіат (0,115 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 1 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом.

Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (329 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,56 (1H, м), 1,59-1,91 (8H, м), 2,03 (1H, шс), 2,08 (2H, шс), 2,70-2,95 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,53-3,71 (3H, м), 3,73 (3H, с), 3,84-4,08 (2H, м), 4,63 (1H, шс), 5,96 (1H, шс), 6,77-6,88 (1H, м), 6,89-7,06 (2H, м).

Приклад 12

N-(цис-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

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

До розчину 4-(2,6-дифторфеніл)циклогексанолу (2,71 г) в ТГФ (120 мл) додавали розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (37,0 мл) при -78 °С. Суміш нагрівали до 0 °С протягом 3 год. До суміші додавали по краплям ацетон, воду та 30 % водний перекис водню при 0 °С та суміш перемішували протягом 5 хв. та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,69 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (1H, д), J=4,5 Гц), 1,56-1,74 (4H, м), 1,84-2,01 (2H, м), 2,25 (2H, д), J=14,0 Гц), 3,02 (1H, тт, J=12,6, 3,3 Гц), 4,13 (1H, шс), 6,73-6,92 (2H, м), 7,01-7,20 (1H, м).

В) 3-бром-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

Розчин цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексанолу (2,69 г) в ТГФ (60 мл) охолоджували до 0 °С, додавали 60 % гідрид натрію (1,014 г), та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(хлорметил)піридин (3,40 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та при 70 °С протягом ночі. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,96 г).

МС, знайдений: 382,0, 384,0.

С) N-(2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

Суміш 3-бром-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (3,96 г), метансульфонамід (1,183 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,880 г), тріс(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,949 г), карбонату цезію (5,06 г) та DME (60 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °С в атмосфері азоту протягом 6 год. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,76 г).

МС, знайдений: 397,1.

Д) N-(цис-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

Суміш N-(2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (3,76 г), 5 % родій/вуглецю (3,90 г), етанолу (99 мл) та оцтової кислоти (11,0 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 9 год. Суміш фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок промивали ІРЕ. Отриману тверду речовину розчиняли в насиченому водному розчині гідрогенкарбонату натрію та потім нейтралізували, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на NH силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,84 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40-1,80 (8H, м), 1,92-2,22 (5H, м), 2,71 (1H, тд, J=11,7, 2,6 Гц), 2,89-3,13 (6H, м), 3,35-3,44 (1H, м), 3,45-3,53 (1H, м), 3,63 (2H, шс), 5,40 (1H, шс), 6,69-6,94 (2H, м), 7,01-7,22 (1H, м).

## Приклад 13

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

5 N-((цис-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (1800 мг) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм ID×500 ммл., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=800/200/1) та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (593,2 мг).

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (4H, дд, J=9,8, 4,2 Гц), 1,65-1,82 (4H, м), 1,93-2,28 (5H, м), 2,71 (1H, тд, J=11,6, 2,8 Гц), 2,85-3,13 (6H, м), 3,31-3,44 (1H, м), 3,44-3,51 (1H, м), 3,63 (2H, шс), 5,40 (1H, шс), 6,70-6,94 (2H, м), 7,10 (1H, тт, J=8,3, 6,4 Гц).

## Приклад 14

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

15 До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (51,9 мг) в піридин (2,0 мл) додавали оцтовий ангідрид (0,036 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом 30 хв. До суміші додавали толуол, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (53,1 мг).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-1,65 (3H, м), 1,68-2,24 (11H, м), 2,60-3,35 (5H, м), 3,44-3,81 (4H, м), 3,82-3,95 (1H, м), 4,26-4,66 (1H, м), 4,98-5,47 (1H, м), 5,72 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,82 (2H, т, J=8,5 Гц), 7,11 (1H, тт, J=8,3, 6,3 Гц).

## Приклад 15

25 N-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

А) 8-(3-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

30 До перемішаного розчину (3-фторфеніл)боронової кислоти (7,28 г), 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл трифторметансульфонату (10 г), карбонату натрію (7,35 г) та хлориду літію (0,147 г) в DME (150 мл)-вода (30,0 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,005 г) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (5,13 г).

35 МС, знайдений: 235,0.

В) 8-(3-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

40 До розчину 8-(3-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (2,40 г) в етанолі (30 мл) додавали 10 % паладій/вуглець (1,090 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 2 год. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,900 г).

МС, знайдений: 237,0.

С) 4-(3-фторфеніл)циклогексанон

45 До розчину 8-(3-фторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен (3,96 г) в ацетоні (30 мл) додавали 6 моль/л соляну кислоту (3 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. До суміші додавали насичений сольовий розчин, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,01 г).

50 МС, знайдений: 193,1.

Д) цис-4-(3-фторфеніл)циклогексанол

55 До 4-(3-фторфеніл)циклогексанону (380 мг) в ТГФ (15 мл) додавали розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (3,95 мл) при -78 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (325 мг).

60

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (1H, c), 1,60-1,76 (4H, м), 1,77-1,98 (4H, м), 2,45-2,62 (1H, м), 4,10-4,18 (1H, м), 6,82-6,97 (2H, м), 7,01 (1H, д), J=7,6 Гц), 7,18-7,26 (1H, м).

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

Розчин цис-4-(3-фторфеніл)циклогексанолу (1,0 г) в ТГФ (20 мл) охолоджували до 0 °С, додавали 60 % гідрид натрію (0,412 г), та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(хлорметил)піридин (1,382 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та при 70 °С протягом 2,5 год. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,580 г).

МС, знайдений: 363,9,365,9.

Ф) N-(2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До розчину 3-бром-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (1,15 г), метансульфонамід (0,601 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфіну (0,134 г) та карбонату цезію (2,057 г) в DME (20 мл) додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,289 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при мікрохвильовому випромінюванні при 120 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,100 г).

МС, знайдений: 379,0.

Г) N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До перемішаного розчину N-(2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (2,82 г) в етанолі (40 мл) та оцтової кислоти (2,105 мл) додавали 5 % родій/вуглець (3,07 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в насиченому водному розчині гідрогенкарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(AF003), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=650/350/1) та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (1,040 г).

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

Приклад 16

N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (60 мг), триетиламіну (0,043 мл) в ТГФ (4 мл) додавали циклопропанкарбоніл хлорид (0,028 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 1 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (59,3 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80 (2H, дд, J=7,8, 3,6 Гц), 0,92-1,05 (2H, м), 1,52 (1H, д), J=2,3 Гц), 1,59-2,25 (12H, м), 2,54 (1H, дт, J=15,0, 7,7 Гц), 2,92-3,20 (4H, м), 3,43-3,73 (3H, м), 4,00 (1H, т, J=9,1 Гц), 4,50 (1H, шс), 4,65-5,23 (1H, м), 5,42-6,37 (1H, м), 6,81-6,97 (2H, м), 7,01 (1H, д), J=7,6 Гц), 7,19-7,26 (1H, м).

Приклад 17

N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 8-(2,3-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

До розчину 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл трифторметансульфонату (20,0 г) в DME/вода (4:1) (250 мл) додавали 2,3-дифторфенілборонову кислоту (16,45 г), хлорид літію (1,0 г) та

карбонат натрію (29,8 г). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (6,42 г), та реакційну суміш перемішували з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та фільтрували через целіт. Фільтрат послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (11,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,80 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,38 (2H, с), 2,50 (2H, шс), 3,93 (4H, с), 5,88 (1H, с), 7,12-7,19 (1H, м), 7,25-7,34 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,6 Гц).

В) 8-(2,3-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

Розчин 8-(2,3-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (10,0 г) в етанолі (500 мл) вакуумували потоком аргону протягом 15 хв., та додавали 10 % паладій/вуглець (1 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при нормальному тиску при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та залишок промивали в етанолі. Фільтрат концентрували при зниженому тиску одержуючи зазначену у заголовку сполуку (8,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,61-1,78 (8H, м), 2,90-2,93 (1H, м), 3,89 (4H, с), 7,11-7,18 (1H, м), 7,21 (1H, м), 7,40 (1H, т, J=8,1 Гц).

С) 4-(2,3-дифторфеніл)циклогексанон

До розчину 8-(2,3-дифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декану (8,0 г) в ТГФ/вода (1:1) (100 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (6,4 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали водний розчин карбонату натрію при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (6,0 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,87-1,98 (2H, м), 2,03-2,07 (2H, м), 2,26-2,29 (2H, м), 2,59-2,67 (2H, м), 3,35-3,44 (1H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,25-7,31 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,7 Гц).

Д) цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексанол

До розчину 4-(2,3-дифторфеніл)циклогексанону (3,0 г) в ТГФ (20 мл) додавали розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (21,43 мл) при -78 °С, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш поступово нагрівали до 0 °С, та перемішували при 0 °С протягом 2 год. До реакційної суміші послідовно по краплям при 0 °С додавали воду та 1 моль/л водний розчин гідроксиду натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,3 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,49-1,59 (4H, м), 1,73-1,77 (2H, м), 1,82-1,91 (2H, м), 2,80-2,86 (1H, м), 3,90-3,91 (1H, м), 4,38-4,39 (1H, м), 7,12-7,26 (3H, м).

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

До розчину цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексанолу (1,3 г) в ТГФ (5 мл) додавали 60 % гідрид натрію (610 мг) при 0 °С, та суміш перемішували з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. До реакційної суміші повільно додавали розчин 3-бром-2-(бромметил)піридину (2,31 г) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш нейтралізували 1 моль/л соляною кислотою та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (810 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,52-1,60 (4H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,00-2,03 (2H, м), 2,86-2,92 (1H, м), 3,78 (1H, с), 4,60 (2H, с), 7,10-7,20 (2H, м), 7,22-7,26 (1H, м), 7,32-7,35 (1H, м), 8,10 (1H, дд, J=8,1, 1,1 Гц), 8,55 (1H, дд, J=4,5, 1,2 Гц).

Ф) N-(2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До розчину 3-бром-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (800 мг) в діоксані (5 мл) додавали метансульфонамід (345 мг) та карбонат цезію (1,02 г). Реакційну суміш продували потоком аргону протягом 20 хв, додавали ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (178 мг) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (192 мг), та суміш герметизували та перемішували в атмосфері аргону при 120 °С протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та залишок промивали етилацетатом. Фільтрат послідовно промивали водою та

насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (620 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,53-1,61 (4H, м), 1,70-1,76 (2H, м), 1,99-2,05 (2H, м), 2,87-2,93 (1H, м), 3,10 (3H, с), 3,79 (1H, шс), 4,75 (2H, с), 7,10-7,15 (2H, м), 7,22-7,24 (1H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,79 (1H, д), J=8,0 Гц), 8,37-8,38 (1H, м), 9,11 (1H, шс).

G) N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-(2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (600 мг) в метанол/оцтова кислота (10:1) (66 мл) додавали оксид платини (60 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при 40 фунт/кв.дюйм протягом 16 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та залишок промивали метанол. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок розчиняли в етилацетаті та суміш послідовно промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою NH колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (400 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,35-1,38 (1H, м), 1,50-1,56 (5H, м), 1,68-1,98 (7H, м), 2,54-2,57 (1H, м), 2,84-2,90 (3H, м), 2,93 (3H, с), 3,36-3,40 (2H, м), 3,51 (1H, шс), 3,59 (1H, шс), 6,72 (1H, шс), 7,11-7,18 (2H, м), 7,19-7,26 (1H, м).

Приклад 18

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (3,5 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=700/100/1), та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (1,57 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,64 (6H, м), 1,70-1,86 (3H, м), 2,69 (1H, тд, J=11,7, 2,7 Гц), 2,85-1,96 (2H, м), 2,97-3,00 (3H, м), 3,07 (1H, дт, J=11,5, 2,4 Гц), 3,28-3,56 (3H, м), 3,63 (2H, д), J=2,7 Гц), 5,38 (1H, дт, J=8,3 Гц), 6,90-7,06 (3H, м).

Приклад 19

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (300 мг) в ТГФ (15 мл) додавали ацетил хлорид (0,079 мл) та триетиламін (0,208 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 4 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (315 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59-1,90 (8H, м), 1,95-2,24 (6H, м), 2,79-4,43 (10H, м), 4,48-6,25 (2H, м), 6,87-7,16 (3H, м).

Приклад 20

метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (50 мг) в ТГФ (5 мл) додавали метил хлорформіат (18 мг) та триетиламін (38 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при тій же температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (52 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51-2,12 (12H, м), 2,74-2,86 (1H, м), 2,87-2,98 (1H, м), 3,00 (3H, с), 3,54-3,65 (2H, м), 3,68 (1H, т, J=2,5 Гц), 3,72 (3H, с), 3,90-4,07 (2H, м), 4,64 (1H, шс), 6,02 (1H, шс), 6,86-7,16 (3H, м).

## Приклад 21

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 8-(2,3,6-трифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

До перемішаного розчину 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (1 г), 2-бром-1,3,4-трифторбензолу (1,189 г) та гідрогенкарбонату натрію (0,631 г) в DME (15 мл)-вода (3,00 мл) додавали  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,275 г) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °C в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт, та фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,970 г).

МС, знайдений: 271,0.

В) 8-(2,3,6-трифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан

До розчину 8-(2,3,6-трифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (6,94 г) в етанолі (60 мл) додавали 10 % паладій/вуглець (2,73 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 7 год. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (4,23 г).

МС, знайдений: 273,0.

С) 4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексанон

До перемішаного розчину 8-(2,3,6-трифторфеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]декану (6,49 г) в ацетоні (100 мл) та воді (20 мл) додавали 6 моль/л соляну кислоту (7,95 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 70 °C протягом 1 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску, до суміші додавали насичений сольовий розчин, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (5,24 г).

МС, знайдений: 229,1.

Д) цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексанол

До розчину 4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексанону (3,98 г) в ТГФ (50 мл) додавали розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (22,67 мл) при -78 °C. Суміш перемішували при -78 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. До суміші додавали по краплям 30 % водний перекис водню при -78 °C, та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 5 хв. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,66 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (1H, д),  $J=3,0$  Гц), 1,54 (1H, д),  $J=2,7$  Гц), 1,58-1,74 (3H, м), 1,84-1,98 (2H, м), 2,15-2,37 (2H, м), 3,02 (1H, тт,  $J=12,6$ , 3,3 Гц), 4,11-4,19 (1H, м), 6,76 (1H, тдд),  $J=9,5$ , 4,2, 2,3 Гц), 6,95 (1H, кд),  $J=9,1$ , 4,9 Гц).

Е) 3-бром-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

Розчин цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексанолу (3,66 г) в ТГФ (100 мл) охолоджували до 0 °C, додавали 60 % гідрид натрію (1,272 г), та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою при кімнатній температурі протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(хлорметил)піридин (4,92 г), та суміш перемішували при 70 °C протягом 3 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,73 г).

МС, знайдений: 401,0, 403,0.

Ф) N-(2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До перемішаного розчину 3-бром-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (4,0 г), метансульфонамід (1,901 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,424 г) та карбонату цезію (6,51 г) в DME (100 мл) додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (0,915 г) при кімнатній температурі. Суміш

нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °C в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,97 г).

МС, знайдений: 415,2.

G) N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До перемішаного розчину N-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (3,95 г) в етанолі (100 мл) та оцтової кислоти (11,11 мл) додавали 5 % родій/вуглець (3,92 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 6 год. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат-гексан, та отриманий осад збирали фільтруванням. Отриманий осад розчиняли в насиченому водному розчині гідрогенкарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(AF003), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=700/300/1), та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (1,02 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39-1,85 (12H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,06-2,24 (2H, м), 2,70 (1H, тд, J=11,7, 2,7 Гц), 2,92 (1H, ддд, J=8,2, 4,4, 2,1 Гц), 3,00-3,14 (2H, м), 3,33-3,43 (1H, м), 3,45-3,55 (1H, м), 3,63 (2H, д), J=2,3 Гц), 5,37 (1H, шс), 6,68-6,80 (1H, м), 6,94 (1H, кд), J=9,1, 4,9 Гц).

Приклад 22

N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (900 мг) та триетиламіну (0,893 мл) в ТГФ (15 мл) додавали ацетил хлорид (0,303 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 1 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (920 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,57 (3H, м), 1,58-1,69 (3H, м), 1,74-2,10 (6H, м), 2,18 (2H, с), 2,97-3,06 (4H, м), 3,06-3,30 (1H, м), 3,51-3,79 (4H, м), 3,81-3,96 (1H, м), 4,24-4,64 (1H, м), 4,98-5,28 (1H, м), 5,67 (1H, д), J=8,7 Гц), 6,68-6,82 (1H, м), 6,88-7,03 (1H, м).

Приклад 23

N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

A) цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексанол

До розчину 4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексанолу (2,56 г) в ТГФ (50 мл) додавали по краплям протягом 4 хв. при -78 °C розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (13,74 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом 2 год., та при 0 °C протягом ночі. До суміші додавали по краплям ацетон, воду та 30 % водний перекис водню при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,13 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (1H, д), J=2,3 Гц), 1,58-1,79 (4H, м), 1,83-2,01 (4H, м), 2,95 (1H, т, J=11,2 Гц), 4,14-4,25 (1H, м), 7,22-7,31 (1H, м), 7,46-7,65 (3H, м).

B) 3-бром-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піридин

До розчину цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексанолу (9,36 г) в ТГФ (150 мл) додавали при 0 °C розчин гексаметил дисилазиду калію в трет-бутилметиловому ефірі 1,0 моль/л (57,5 мл), та суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(бромметил)піридин (19,26 г), та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою при 60 °C протягом 5 год., додавали карбонат калію (15,89 г) та 2-меркаптооцтову кислоту (5,32 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар



промивали водним розчином гідроксиду натрію 1 моль/л та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на NH силікагелі та колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,87 г).

5 МС, знайдений: 414,1, 416,1.

С) N-(2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

До розчину 3-бром-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піридину (3,87 г) в DME (25 мл) додавали метансульфонамід (1,066 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (0,159 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (0,171 г) та карбонат цезію (4,57 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (3,85 г).

МС, знайдений: 429,2.

Д) N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

20 Суміш N-(2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (0,93 г), 5 % родій/вуглець (0,893 г), етанолу (27 мл) та оцтової кислоти (3,00 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 11 год. Суміш фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, органічний шар промивали водним розчином гідроксиду натрію 1 моль/л та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок промивали IPE, та перекристалізовували з етанол/гексан, одержуючи тверду речовину білого кольору (361 мг). Матковий розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на NH силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи тверду речовину білого кольору (208 мг). Отримані 30 тверді речовини білого кольору (361 мг та 208 мг) об'єднували та розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(LF001), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=900/100/1), та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (0,257 г).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (2H, шс), 1,57-1,88 (8H, м), 2,03 (3H, д), J=13,0 Гц), 2,71 (1H, тд, J=12,0, 2,8 Гц), 2,86-2,96 (2H, м), 2,99 (3H, с), 3,09 (1H, д), J=11,0 Гц), 3,39 (1H, дд, J=9,3, 7,8 Гц), 3,54 (1H, дд, J=9,5, 4,5 Гц), 3,60-3,69 (2H, м), 5,35 (1H, д), J=7,6 Гц), 7,27-7,33 (1H, м), 7,43-7,54 (2H, м), 7,61 (1H, s).

Приклад 24

40 N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (97,2 мг) та триетиламіну (0,094 мл) в ТГФ (5 мл) додавали оцтовий ангідрид (0,042 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом ночі. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі та NH колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (87,8 мг).

50 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-2,31 (14H, м), 2,50-3,22 (5H, м), 3,31-3,79 (3H, м), 3,84-4,06 (1H, м), 4,30-4,65 (1H, м), 5,17 (1H, дт, J=9,0, 4,4 Гц), 5,63 (1H, шс), 6,31 (1H, д), J=7,6 Гц), 7,20-7,29 (1H, м), 7,47-7,64 (3H, м).

Приклад 25

55 N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-1-гліколоїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (100,2 мг) в піридині (2 мл) додавали 2-хлор-2-оксоетилацетат (51 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою при тій же температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1 моль/л соляну кислоту при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно

промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл), додавали водний розчин гідроксиду натрію 1 моль/л (1,25 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (104 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-2,23 (11H, м), 2,70-3,00 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,05-3,37 (1H, м), 3,44-4,00 (5H, м), 4,01-4,62 (3H, м), 4,79-5,29 (1H, м), 5,89 (1H, д), J=7,95 Гц), 6,81-7,15 (3H, м).

Приклад 26

N-(цис-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

А) 8-(2-метоксифеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен

До перемішаного розчину 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл трифторметансульфонату (3,00 г), (2-метоксифеніл)боронової кислоти (2,37 г), карбонату натрію (4,41 г) та хлориду літію (22 мг) в DME (40 мл)/вода (10 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (601 мг), та суміш перемішували в атмосфері азоту при 90 °С протягом 2 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Отриманий органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,60 г).

МС, знайдений: 247,1.

В) 4-(2-метоксифеніл)циклогексанон

До розчину 8-(2-метоксифеніл)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ену (1,60 г) в етанолі (25 мл) додавали 10 % паладій/вуглець (346 мг), та суміш перемішували в атмосфері водню (нормальний тиск) при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До розчину залишок в ацетоні (15 мл) додавали 2 моль/л соляну кислоту (15 мл), та суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Отриманий органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,02 г).

МС, знайдений: 205,1.

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

В атмосфері азоту, до розчину 4-(2-метоксифеніл)циклогексанону (1,00 г) в ТГФ (20 мл) додавали по краплям розчин три(втор-бутил)боргідриду літію 1 моль/л ТГФ (6,4 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 год. До реакційної суміші послідовно додавали воду та 30 % водний перекис водню при 0 °С, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 5 хв та екстрагували етилацетатом. Отриманий органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (893 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36-1,59 (4H, м), 1,66-1,87 (4H, м), 2,80-2,95 (1H, м), 3,76 (3H, с), 3,86-3,94 (1H, м), 4,22-4,39 (1H, м), 6,76-7,00 (2H, м), 7,04-7,27 (2H, м).

Д) 3-бром-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піридин

До розчину цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексанолу (889 мг) в ТГФ (20 мл) додавали 60 % гідрид натрію (345 мг) при 0 °С, та суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 3-бром-2-(хлорметил)піридин (1,16 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та при 70 °С протягом 3 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Отриманий органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (743 мг).

МС, знайдений: 376,0, 378,0.

Е) N-(2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід

Суміш 3-бром-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піридину (740 мг), метансульфонамід (224 мг), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (100 мг), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (90 мг), карбонату цезію (961 мг) та DME (10 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 6 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Отриманий органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (723 мг).

МС, знайдений: 391,2.

ґ) N-(цис-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До перемішаного розчину N-(2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піридин-3-іл)метансульфонамід (669 мг) в етанолі (9 мл)/оцтова кислота (1 мл) додавали 5 % родій/вуглець (705 мг), та суміш перемішували в атмосфері водню (нормальний тиск) при кімнатній температурі протягом 20 год. Родій/вуглець відфільтровували, додавали толуол та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим ефіром, та отриману тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Додавали насичений водний розчин гідрогенкарбонату натрію, та водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою NH колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (123 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,89 (9H, м), 1,94-2,11 (4H, м), 2,59-2,76 (1H, м), 2,84-3,15 (6H, м), 3,28-3,43 (1H, м), 3,45-3,54 (1H, м), 3,56-3,69 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,27-5,54 (1H, м), 6,81-6,88 (1H, м), 6,89-6,98 (1H, м), 7,09-7,24 (2H, м).

Приклад 27

N-(2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

N-(цис-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (2,0 г) розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK AD(AF003), 50 мм ID×500 мм., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=700/300/1), та фракцію, що має коротший час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (783 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,83 (9H, м), 1,90-2,10 (4H, м), 2,62-2,76 (1H, м), 2,86-3,13 (6H, м), 3,32-3,42 (1H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 3,56-3,68 (2H, м), 3,82 (3H, с), 5,30-5,51 (1H, м), 6,82-6,88 (1H, м), 6,88-6,97 (1H, м), 7,10-7,24 (2H, м).

Приклад 28

N-(2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-(2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (200 мг) та триетиламіну (102 мг) в ТГФ (5 мл) додавали циклопропанкарбоніл хлорид (79 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (227 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,57-0,87 (4H, м), 1,31-1,81 (10H, м), 1,83-2,07 (3H, м), 2,56-3,07 (4H, м), 3,10-3,88 (8H, м), 3,99-5,01 (2H, м), 6,80-7,39 (5H, м).

Приклад 29

ізопропіл цис-3-((диметилсульфамойл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат

А) трет-бутил 4-((3-бромпіридин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (9,63 г) в ТГФ (100 мл) охолоджували до 0 °С, додавали 60 % гідрід натрію (3,19 г), та суміш перемішували протягом 20 хв. До реакційної суміші додавали розчин 3-бром-2-(бромметил)піридину (10,00 г) в ТГФ (100 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. До суміші

додавали воду при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (13,12 г).

5 МС, знайдений: 371,1, 373,1.

В) трет-бутил 4-((3-((диметилсульфамоїл)аміно)піридин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил 4-((3-бромпіридин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилату (5 г), діаміду N, N-диметилсірчаної кислоти (2,007 г), ди-трет-бутил(2",4",6'-триізопропілбifenіл-2-іл)фосфіну (0,686 г) та карбонату цезію (6,58 г) в DME (50 мл) додавали тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,617 г) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником при 100 °С в атмосфері аргону протягом 20 год. Реакційну суміш нейтралізували 1 моль/л соляною кислотою, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи метанол/етилацетат) та хроматографії на NH силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (4,10 г).

МС, знайдений: 415,2.

20 С) трет-бутил 4-((цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)піперидин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилат

До перемішаного розчину трет-бутил 4-((3-((диметилсульфамоїл)аміно)піридин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилату (4,00 г) в етанолі (100 мл) та оцтової кислоти (10,00 мл) додавали 5 % родій/вуглець (3,97 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Перемішаний розчин фільтрували, та розчинник випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат та гексан і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням. Отриману тверду речовину розчиняли в насиченому водному розчині гідрогенкарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,870 г).

30 МС, знайдений: 421,2.

Д) ізопропіл цис-2-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((диметилсульфамоїл)аміно)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-((цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)піперидин-2-іл)метокси)піперидин-1-карбоксилату (100 мг) та N, N-діізопропілетиламіну (0,164 мл) в ТГФ (3 мл) додавали ізопропіл хлорформіат (29,1 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 2 днів. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (120 мг).

МС, знайдений: 407,2.

Е) ізопропіл цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-((піперидин-4-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат гідрохлорид

До ізопропіл цис-2-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((диметилсульфамоїл)аміно)піперидин-1-карбоксилату (120 мг) додавали розчин хлориду водню в етилацетаті 4 моль/л (5 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом 2 год. Розчинник в суміші випарювали при зниженому тиску, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (106 мг).

МС, знайдений: 407,2.

50 F) ізопропіл цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину гідрохлориду ізопропіл цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-((піперидин-4-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилату (106 мг) та карбонату цезію (235 мг) в NMP (2 мл) додавали 2-хлорпіримідин (41,2 мг), та суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (89 мг).

60 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (3H, c), 1,26 (3H, c), 1,42-1,58 (2H, m), 1,60-1,66 (1H, m), 1,67-1,79 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,80 (6H, c), 3,35-3,54 (3H, m),

3,62 (1H, тт, J=8,2, 3,9 Гц), 3,70 (1H, дд, J=9,7, 4,4 Гц), 3,96 (2H, дд, J=9,8, 8,3 Гц), 4,26 (2H, дт, J=13,3, 5,1 Гц), 4,46-4,69 (1H, м), 4,93 (1H, спт, J=6,2 Гц), 5,51 (1H, д), J=8,0 Гц), 6,47 (1H, т, J=4,7 Гц), 8,29 (2H, д), J=4,5 Гц).

Приклад 30

5 (2R, 3S)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід

До розчину N-[цис-2-(4-феніл-циклогексилоксиметил)-піперидин-3-іл]-метансульфонамід (280 мг), триетиламіну (0,319 мл) в ТГФ (2 мл) додавали етилізоціанат (81 мг) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан). Отриману сполуку розділяли за допомогою ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IC(ME001), 50 мм ID×500 ммл., виготовлена Daicel Corporation, рухома фаза: гексан/2-пропанол =200/800), та фракцію, що має

15 довгий час утримання, отримували як зазначену у заголовку сполуку (153 мг).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,56-1,80 (9H, м), 1,98-2,10 (3H, м), 2,45-2,59 (1H, м), 2,84 (1H, кд), J=12,7, 2,8 Гц), 3,01 (3H, с), 3,26 (2H, кд), J=7,2, 5,3 Гц), 3,52-3,81 (4H, м), 3,93 (1H, дд, J=9,2, 7,7 Гц), 4,48-4,59 (1H, м), 4,70 (1H, т, J=5,1 Гц), 5,74 (1H, д), J=7,7 Гц), 7,14-7,35 (5H, м).

20 Приклад 31

N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (58 мг), триетиламіну (0,044 мл) в ТГФ (3 мл) додавали циклопропанкарбоніл хлорид (0,022 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (62 мг).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,74-0,85 (2H, м), 0,94-1,05 (2H, м), 1,58-1,88 (10H, м), 2,01-2,23 (3H, м), 2,45-2,63 (1H, м), 2,92-3,18 (4H, м), 3,41-3,77 (3H, м), 3,89-4,60 (2H, м), 4,69-5,23 (1H, м), 5,46-6,39 (1H, м), 7,13-7,25 (3H, м), 7,27-7,34 (2H, м).

Приклад 32

35 метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (51,2 мг) та триетиламіну (0,049 мл) в ТГФ (2 мл) додавали метил хлорформіат (0,018 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в сухій атмосфері з хлоркальцієвою трубкою протягом ночі. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку

45 сполуку (56,3 мг).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55-1,89 (9H, м), 1,97-2,19 (3H, м), 2,80 (1H, тд, J=13,3, 3,0 Гц), 2,88-3,10 (4H, м), 3,44-3,71 (3H, м), 3,72-3,78 (3H, м), 4,02 (2H, т, J=9,1 Гц), 4,67 (1H, шс), 6,15 (1H, шс), 7,19-7,31 (1H, м), 7,47-7,67 (3H, м).

Приклад 340

50 N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

До суміші N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (100,8 мг) та піридину (2,0 мл) додавали 2-хлор-2-оксоетилацетат (49,1 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали 1 моль/л соляну кислоту при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним розчином гідрогенкарбонату натрію та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. До суміші залишку та метанолу (2,0 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію 1 моль/л при 0 °С. Суміш перемішували при

60 кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду при кімнатній температурі, та

суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (108,1 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,68 (6H, м), 1,85-2,19 (6H, м), 2,75-3,12 (4H, м), 3,13-3,89 (6H, м), 3,93-4,66 (3H, м), 4,87-5,16 (1H, м), 5,40 (1H, д), J=8,7 Гц), 6,66-6,83 (1H, м), 6,96 (1H, кд), J=9,1, 4,9 Гц).

Сполуки Прикладів 33-339 та 341-372 одержували відповідно до вищезгаданих способів одержання, способу, наведеному у Прикладах, або способу, аналогічному їм. Одержані сполуки Прикладів наведені в наступних Таблицях. У Таблицях МС показує виміряні значення.

Таблиця 1-1

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
1	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		333,2
2	(2R, 3S)-N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		404,2
3	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		367,1
4	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		409,2
5	метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		425,1
6	N-(цис-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід ацетат		403,2

Таблиця 1-2

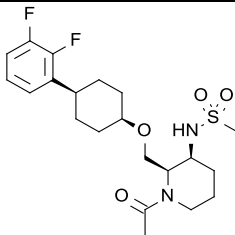
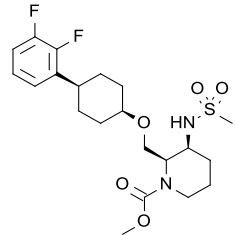
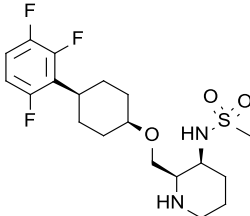
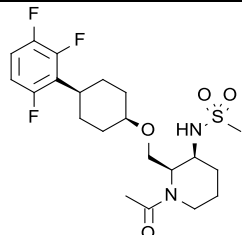
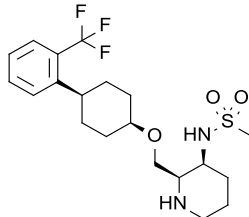
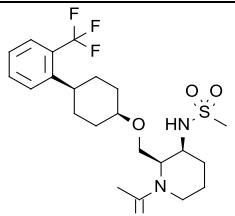
Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
7	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
8	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,3
9	N-(цис-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
10	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
11	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		461,2
12	N-(цис-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2

Таблиця 1-3

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
13	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
14	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,2
15	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		385,1
16	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		453,2
17	N-(цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,1
18	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2



Таблиця 1-4

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
19	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,2
20	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-(((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		459,2
21	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		421,1
22	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		463,2
23	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		435,1
24	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		477,2

Таблиця 1-5

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
25	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-1-гліколоїлпіперидин-3-іл)метансульфонамід		461,2
26	N-(цис-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		397,2
27	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		397,2
28	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		465,2
29	ізопропіл цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		485,2
30	(2R, 3S)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		438,3

Таблиця 1-6

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
31	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		435,2
32	метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)ме-тил)піперидин-1-карбоксилат		493,2
33	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)етансульфонамід		389,2
34	N-(цис-1-бензоїл-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)етансульфонамід		423,2
35	N-(цис-1-бутирил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
36	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(метилсульфоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		409,2

Таблиця 1-7

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
37	цис-3-((етилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)-N-фенілпіперидин-1-карбоксамід		438,1
38	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		446,2
39	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		430,2
40	цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-N,N-диметил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		404,2
41	бензил цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		465,1
42	етил цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		403,2

Таблиця 1-8

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
43	феніл цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		453,2
44	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(феноксіацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		467,2
45	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(метоксіацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		405,2
46	N-(цис-1-(2-фуроїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		427,2
47	2-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетилацетат		431,1
48	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(1,2-оксазол-5-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		426,2

Таблиця 1-9

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
49	N-(цис-1-(4-фторбензоїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		453,1
50	N-(цис-1-(4-хлорбензоїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		469,1
51	N-(цис-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		513,2
52	N-(цис-1-(2,2,3,3,4,4,4-гептафторбутаноїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		527,1
53	N-(цис-1-(2,2-диметилпропаноїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		415,1
54	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(3-фенілпропаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		465,2

Таблиця 1-10

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
55	метил 4-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-іл)-4-оксобутаноат		447,2
56	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(2-тієнілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		441,1
57	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(піридин-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		438,2
58	N-(цис-1-ізонікотиноіл-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		438,1
59	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		441,3
60	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,3

Таблиця 1-11

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
61	цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-N, N-диметил-3-((метилсульфоніл)аміно)-піперидин-1-сульфонамід		438,1
62	N-(цис-1-(циклопропілсульфоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		435,1
63	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(2-тієнілсульфоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		477
64	N-(цис-1-((4-хлорфеніл)сульфоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		505,1
65	N-(цис-1-((1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		491,2
66	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(піридин-3-ілсульфоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		474,2



Таблиця 1-12

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
67	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((1-метил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		475,1
68	N-(цис-1-(3,4-дигідро-2H-хромен-6-ілсульфоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		527,2
69	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід ((2S, 3S)-2,3-біс((4-метилбензоїл)окси)сукцинат		333,1
70	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		375,1
71	N-(цис-1-ацетил-2-(((1s, 4s)-1,1'-бі(циклогексил)-4-ілокси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		415,1
72	N-(цис-1-(3-гідроксипропаноїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		405,2

Таблиця 1-13

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
73	N-(цис-1-(3-гідрокси-3-метилбутаноїл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		433,1
74	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(3-(метилсульфоніл)пропаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		467,2
75	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(4-оксопентаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		429,1
76	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)пропан-2-сульфонамід		403,1
77	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)пропан-1-сульфонамід		403,2
78	діамід N'-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-N, N-диметилсірчаної кислоти		404,2

Таблиця 1-14

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
79	діамід N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-N'-етилсірчаної кислоти		404,2
80	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-1,1,1-трифторметансульфонамід		429,2
81	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-2-метилпропан-1-сульфонамід		417,2
82	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-1-фенілметансульфонамід		451,2
83	N-(2-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)ацетамід		432,1
84	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(((1-метил-1H-піразол-3-іл)окси)-ацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		471,2

Таблиця 1-15

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
85	N-(цис-1-(N, N-диметил-бета-аланіл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		430,2
86	трет-бутил 3-((цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-іл)карбоніл)азетидин-1-карбоксилат		514,1
87	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(5-оксепропіл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		444,2
88	N-(цис-1-(азетидин-3-ілкарбоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		416,2
89	N-(цис-1-((1-ацетилазетидин-3-іл)карбоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		458,2
90	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл)карбоніл)-піперидин-3-іл)метансульфонамід		494,2

Таблиця 1-16

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
91	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((3-оксоциклобутил)карбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		427,1
92	N-((2R,3S)-1-((3-гідроксициклобутил)карбоніл)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		431,2
93	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((6-оксопіримідин-1(6H)-іл)ацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		467
94	N-(цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-((4-оксопіридазин-1(4H)-іл)ацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		469,2
95	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-фторпропан-2-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		391
96	цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-N-(2-метоксіетил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксамід		434,2

Таблиця 1-17

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
97	цис-N-(2-гідрокіетил)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		420,2
98	цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)-N-(2,2,2-трифторетил)піперидин-1-карбоксамід		456
99	цис-N-циклопропіл-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		416,2
100	цис-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)-N-пропілпіперидин-1-карбоксамід		418,2
101	цис-N-ізопропіл-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		418,2
102	(2R, 3S)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-N-метил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		390,2

Таблиця 1-18

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
103	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропіл(1,2,3,4,5,6-d6)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		381,2
104	цис-N-етил-2-(((цис-4-ізопропіл(1,2,3,4,5,6-d6)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		410,3
105	цис-2-(((4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		492,3
106	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		400,9
107	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		430
108	цис-2-(((4,4-дифторциклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		398,1

Таблиця 1-19

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
109	діамін N, N-диметил-N'-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)сірчаної кислоти		396,2
110	N-(цис-2-(((цис-4-(4-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		385
111	діамін N'-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-N, N-диметилсірчаної кислоти		438,1
112	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(4-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		427,1
113	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		410,1
114	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		381



Таблиця 1-20

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
115	N-(цис-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		385
116	N-(цис-1-ацетил-2-(((1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метан-сульфонамід		411,1
117	цис-N-етил-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		456,1
118	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		441,1
119	N-(цис-1-(метоксіяцетил)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		439,1
120	N-(цис-1-(оксетан-3-ілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		451

Таблиця 1-21

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
121	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		479,1
122	N-(цис-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		305,1
123	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-фенілпіперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		439,1
124	N-(цис-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		371,1
125	N-(цис-1-ацетил-2-(((4-метоксициклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		363,1
126	цис-N-етил-2-(((4-метоксициклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		392,1

Таблиця 1-22

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
127	N-(цис-1-ацетил-2-(((4-(1H-піразол-1-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		399
128	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		347,1
129	цис-N-етил-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		376,1
130	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((транс-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		410,1
131	N-(цис-1-ацетил-2-(((транс-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		381,1
132	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		413,1

Таблиця 1-23

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
133	N-(цис-1-(N, N-диметилгліцил)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		452,2
134	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		413,1
135	N-(цис-2-(((цис-4-(3,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
136	цис-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		474,1
137	цис-N-етил-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		442,1
138	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-(1H-піразол-1-ілацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		475,1

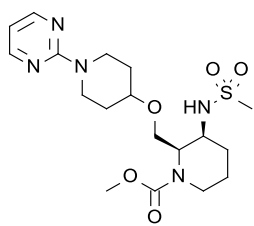
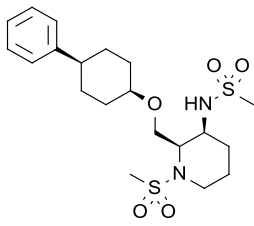
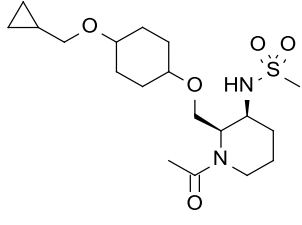
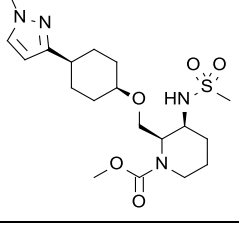
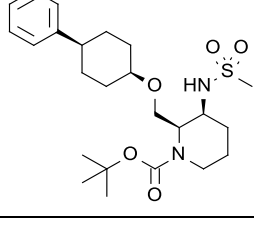
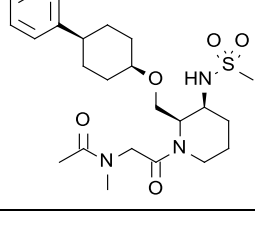
Таблиця 1-24

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
139	N-(цис-1-(дифторацетил)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		443,2
140	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		442,1
141	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(3,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,1
142	N-(цис-2-(((цис-4-(2,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403
143	N-(цис-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		369
144	цис-2-(((цис-4-(3,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		474,1

Таблиця 1-25

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
145	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,2
146	цис-2-(((цис-4-(2,4-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		474,1
147	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		427,2
148	(2R, 3S)-N-етил-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		456
149	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-((3S)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		465,1
150	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-((3R)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		465,1

Таблиця 1-26

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
151	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		428,1
152	N-(цис-1-(метилсульфоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		443,1
153	N-(цис-1-ацетил-2-(((4-(циклопропілметокси)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		403,2
154	метил цис-2-(((цис-4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		429,3
155	трет-бутил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		465,2
156	N-метил-N-(2-(цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)ацетамід		480,3

Таблиця 1-27

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
157	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-(1,3-тіазол-2-ілацетил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		492,2
158	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		413,2
159	цис-N-етил-2-(((цис-4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		442,2
160	метил цис-2-(((1-(3-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		444,2
161	метил цис-2-(((1-(4-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		444,2
162	метил цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		444,2



Таблиця 1-28

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
163	метил цис-2-(((1-(3,5-дифторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		462,2
164	метил цис-2-(((1-(2-метоксифеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		456,1
165	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(2-(трифторметил)феніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		494,2
166	метил цис-2-(((1-(3-хлорфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		460,3
167	метил цис-2-(((1-(2-хлорфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		460,2
168	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		427,2

Таблиця 1-29

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
169	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		433,1
170	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		433,1
171	гідрохлорид метил цис-2-(((1-(4-метилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксилату		442,2
172	гідрохлорид метил цис-2-(((1-(5-метилпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксилату		442,2
173	гідрохлорид метил цис-2-(((1-(4-метоксипіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксилату		458,2
174	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піролідин-3-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		414,2

Таблиця 1-30

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
175	N-(цис-1-ацетил-2-(((4-(дифторметил)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		383,1
176	N-(цис-1-((1-гідроксициклопропіл)карбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)ме-тил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		451,1
177	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)ме-тил)-1-пірувоїлпіперидин-3-іл)метансульфонамід		435,1
178	гідрохлорид метил цис-2-(((4-метил-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату		442,2
179	цис-N-(ціанометил)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		447,1
180	N-((2R, 3S)-1-(ціаноацетил)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		432,1

Таблиця 1-31

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
181	N-((2R, 3S)-1-((метилсульфоніл)ацетил)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)ме-тил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		485,1
182	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-пропіонілпіперидин-3-іл)метансульфонамід		423,2
183	N-((2R, 3S)-1-(((2R)-5-оксотетрагідрофуран-2-іл)карбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		479,2
184	N-((2R, 3S)-1-(((2S)-5-оксотетрагідрофуран-2-іл)карбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		479,2
185	N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		425,1
186	метил цис-2-(((1-(2,6-дихлорфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		494

Таблиця 1-32

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
187	N-((2R, 3S)-1-((1-ціаноциклопропіл)карбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		460,3
188	N-((2R, 3S)-1-((2S)-2-гідроксипропаноїл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		439,2
189	N-(цис-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		453,2
190	метил цис-2-(((1-(3-хлорпіридин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		461,2
191	метил-d3 (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		428,3
192	цис-N-етил-2-(((цис-3-(4-метилфеніл)циклобутил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		424,2

Таблиця 1-33

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
193	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		407,2
194	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		395,1
195	цис-N-етил-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксамід		457,2
196	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		438,2
197	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		371,2
198	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,3

Таблиця 1-34

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
199	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-фенілпіперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		426,2
200	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		441
201	N-(цис-2-(((1-(2-хлорфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		470,3
202	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((1-(5-фторпіримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		456,2
203	метил цис-2-(((цис-3-(4-метилфеніл)циклобутил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		409,1
204	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(3-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		477,2

Таблиця 1-35

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
205	N-(цис-2-(((цис-4-(3-трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		435,2
206	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-3-(4-метилфеніл)циклобутил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		395,3
207	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(3-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		506,2
208	N-(цис-1-(циклогексилкарбоніл)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		480,3
209	N-(цис-2-(((1-(2-хлор-3-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		488,1
210	N-(цис-1-((4,4-диметилциклогексил)-карбоніл)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		508,3



Таблиця 1-36

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
211	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((3,3-дифтор-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		474,2
212	N-(цис-2-(((1-(2-хлор-5-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		488,1
213	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		471,2
214	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)-окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		471,2
215	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,6-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		461,3
216	N-(цис-1-ацетил-2-(((4-фтор-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,2

Таблиця 1-37

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
217	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		445,2
218	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-гліколоїлпіперидин-3-іл)метансульфонамід		444,2
219	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-пропіонілпіперидин-3-іл)метансульфонамід		442,2
220	N-(цис-1-(((1-фторциклопропіл)карбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		472,2
221	N-(цис-1-(((1S, 2S)-2-фторциклопропіл)-карбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		472,2
222	N-(цис-1-(((1R, 2S)-2-фторциклопропіл)-карбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		472,2

Таблиця 1-38

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
223	N-(цис-1-(циклобутилкарбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		468,2
224	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-ізобутирилпіперидин-3-іл)метансульфонамід		456,3
225	N-(цис-1-((2,2-дифторциклопропіл)карбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		490,2
226	N-(цис-1-(циклопропілацетил)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		468,2
227	N-(цис-1-бутирил-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		456,2
228	етил цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		458,2

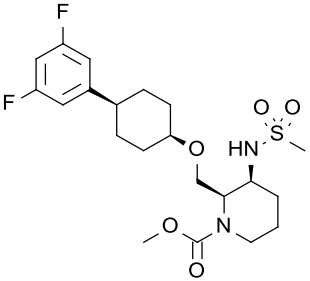
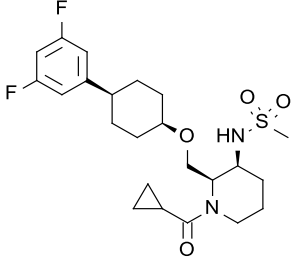
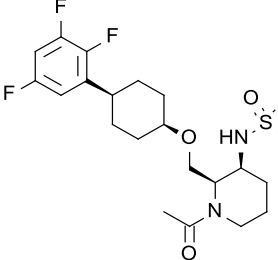
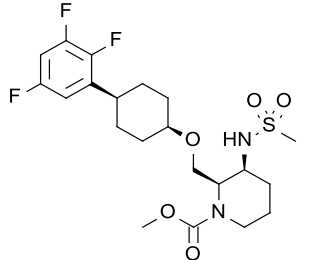
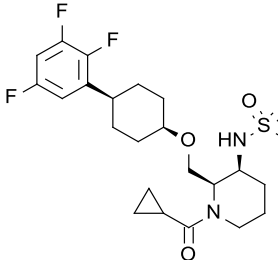
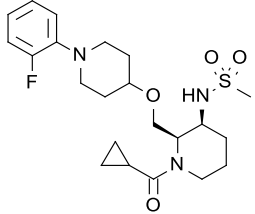
Таблиця 1-39

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
229	N-(цис-1-(циклопентилкарбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		482,2
230	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(3-метилбутаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		470,2
231	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		498,2
232	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(3-гідроксипропаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		458,2
233	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-((3-оксоциклобутил)карбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		482,2
234	N-(цис-1-(3,3-диметилбутаноїл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		484,3

Таблиця 1-40

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
235	N-(цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-1-(оксетан-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		470,2
236	N-(цис-1-(циклогексилкарбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		496,3
237	ізопропіл цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		472,2
238	N-(цис-1-((4,4-дифторциклогексил)карбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		532,3
239	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2,3,5-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		421,2
240	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		427,1

Таблиця 1-41

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
241	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		459,1
242	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3,5-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		469,1
243	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,3,5-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		463,1
244	метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2,3,5-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		477,1
245	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2,3,5-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		489,1
246	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		454,2

Таблиця 1-42

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
247	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((1-фенілпіперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		436,2
248	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-3-(4-(трифторметил)феніл)циклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		478,2
249	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		506,2
250	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2,3-дифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		471,2
251	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((4-(піридин-2-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		436,2
252	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(3-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		434,1

Таблиця 1-43

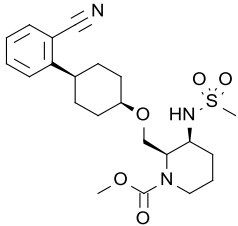
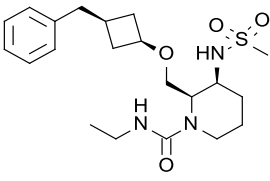
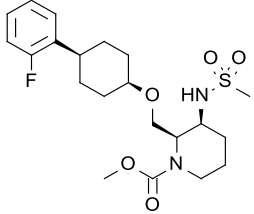
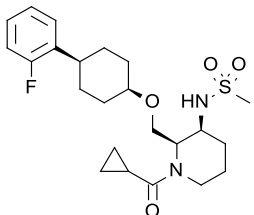
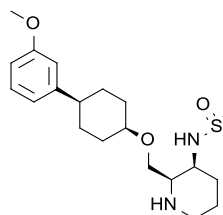
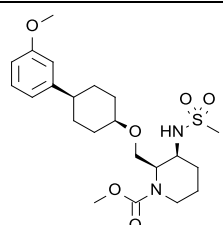
Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
253	N-(цис-2-(((цис-4-(3-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		392,2
254	цис-2-(((цис-4-(3-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		463,2
255	ізопропіл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		456,2
256	ізопропіл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(хіназолін-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		506,2
257	метил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		477,1
258	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		489,1



Таблиця 1-44

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
259	ізопропіл цис-2-(((1-(1,3-бензотіазол-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		511,2
260	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		385,1
261	ізопропіл цис-2-(((1-(ізохінолін-1-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		505,2
262	N-(цис-2-(((цис-4-(2-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		392,2
263	цис-2-(((цис-4-(2-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		463,1
264	ізопропіл (2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		471,2

Таблиця 1-45

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
265	метил цис-2-(((цис-4-(2-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		450,1
266	цис-2-(((цис-3-бензилциклобутил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		424,2
267	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		443,3
268	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		453,2
269	N-(цис-2-(((цис-4-(3-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		397,2
270	метил цис-2-(((цис-4-(3-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		455,2

Таблиця 1-46

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
271	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(3-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		439,2
272	циклопропіл (2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		469,2
273	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((3-феноксициклопентил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		427,1
274	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1r, 4'r)-3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат		453,1
275	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1s, 4's)-3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-ілокси)метил)піперидин-1-карбоксилат		453,1
276	2,2,2-трифторетил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		509,2

Таблиця 1-47

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
277	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		455,2
278	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-ціанофеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		434,1
279	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)етансульфонамід		449,2
280	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((транс-3-феноксициклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		411,1
281	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((транс-3-феноксициклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		426,1
282	(2R, 3S)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-(трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		506,2

Таблиця 1-48

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
283	N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2-трифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		493,2
284	1-метилциклопропіл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		468,2
285	цис-2-(((транс-3-бензилциклобутил)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		424,2
286	2,2,2-трифторетил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		496,1
287	циклопропіл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		454,2
288	2,2,2-трифторетил цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		512,2

Таблиця 1-49

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
289	2,2,2-трифторетил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-фенілпіперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		494,2
290	циклопропіл цис-2-(((1-(2-фторфеніл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		470,2
291	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		439,2
292	N-(цис-2-(((цис-4-(2-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		451,1
293	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		493,2
294	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(2-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		519,2

Таблиця 1-50

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
295	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(2-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		522,2
296	N-(цис-2-(((цис-4-(3-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		451,1
297	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(3-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		493,2
298	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(3-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		507,2
299	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		519,1

300	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-(3-(трифторметокси)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		522,2
-----	---	--	-------

Таблиця 1-51

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
301	метил цис-3-((етилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		439,2
302	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((3-феноксициклопентил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		427,2
303	етил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		439,2
304	N-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(3-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		465,2
305	2,2,2-трифторетил (2R, 3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		496,2

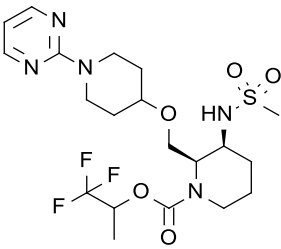
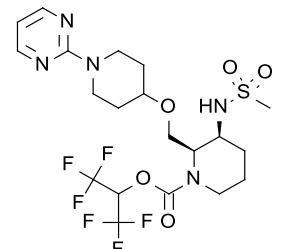
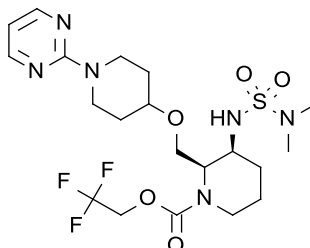
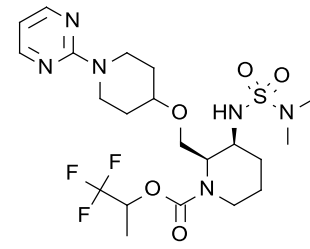
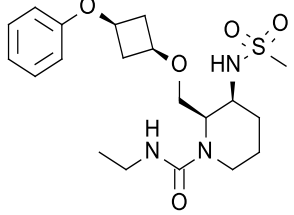
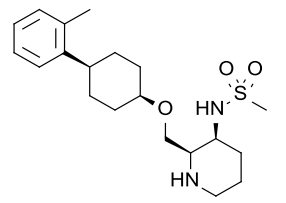


306	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)-1-(3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		477,2
-----	---	--	-------

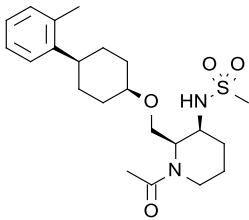
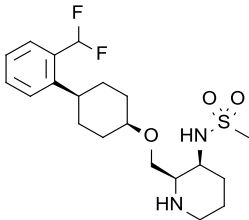
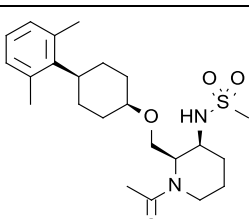
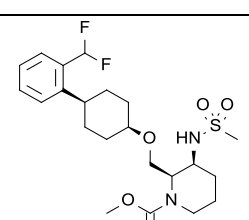
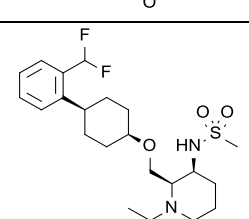
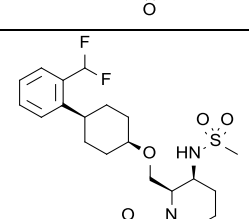
Таблиця 1-52

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
307	ізопропіл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		425,2
308	N-(цис-1-(циклопропілацетил)-2-(((цис-3-фенілциклобутил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		421,2
309	метил (2R, 3S)-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		454,2
310	діамін N'-((2R, 3S)-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)-N, N-диметилсірчаної кислоти		464,2
311	N-(цис-2-(((цис-4-(2-етилфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		395,3
312	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-етилфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		437,2

Таблиця 1-53

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
313	1,1,1-трифторпропан-2-іл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		510,1
314	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		564,1
315	2,2,2-трифторетил цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		525,2
316	1,1,1-трифторпропан-2-іл цис-3-((диметилсульфамоїл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		539,2
317	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-3-феноксициклобутил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		426,1
318	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-метилфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		381,2

Таблиця 1-54

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
319	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-метилфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		423,2
320	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(дифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		417,1
321	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2,6-диметилфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		437,2
322	метил цис-2-(((цис-4-(2-(дифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксилат		473,1
323	N-((2R, 3S)-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-(дифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		459,2
324	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(2-(дифторметил)феніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)-аміно)піперидин-1-карбоксилат		473,1

Таблиця 1-55

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
325	N-(цис-2-(((4-(3,5-дифторфеніл)-4-фторциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		421,2
326	N-(цис-2-(((цис-4-(піримідин-2-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		369,1
327	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((4-(3,5-дифторфеніл)-4-фторциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		489,2
328	N-(цис-1-(циклопропілкарбоніл)-2-(((цис-4-(піримідин-2-іл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		437,2
329	ізопропіл цис-2-(((цис-2-метил-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		470,2
330	ізопропіл цис-2-(((транс-2-метил-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		470,2

Таблиця 1-56

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
331	метил цис-2-(((транс-4-гідрокси-4-фенілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		439,1
332	N-(цис-2-(((цис-4-(2-хлорфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		401,1
333	N-((2R, 3S)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (s)-манделат		367,2
334	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-(2-хлорфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		443,2
335	метил цис-2-(((цис-4-(2-хлорфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		459,2
336	N-(цис-2-(((3-фенілциклопентил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		353,2

Таблиця 1-57

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
337	N-(цис-1-ацетил-2-(((3-фенілциклопентил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		395,3
338	метил цис-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((3-фенілциклопентил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		411,2
339	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((3-фенілциклопентил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		424,1
340	N-((2R, 3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід		479,2
341	ізопропіл цис-2-(((транс-3-фтор-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		474,2
342	ізопропіл цис-2-(((цис-3-фтор-1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		474,2

Таблиця 1-58

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
343	метил цис-2-(((цис-4-(3-гідроксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		441,2
344	метил цис-2-(((цис-4-(4-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		455,2
345	метил цис-2-(((цис-4-(4-гідроксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		439,0
346	метил цис-2-(((4-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		469,1
347	метил цис-2-(((цис-4-(2-гідроксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		439,2
348	метил (2R, 3S)-2-(((цис-4-(4-гідроксифеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		439,1

Таблиця 1-59

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
349	метил цис-2-((1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-илокси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат		405,1
350	цис-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-((((1S,2S)-2-феноксициклопентил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		438,0
351	цис-2-((((3S)-1-бензоїлпіролідін-3-іл)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		453,3
352	цис-2-((((3R)-1-бензоїлпіролідін-3-іл)окси)метил)-N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		451,0
353	N-(цис-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)циклопропансульфонамід		393,2
354	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)циклопропансульфонамід		435,1



Таблиця 1-60

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
355	цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-N-етил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		464,1
356	ізопропіл цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		482,2
357	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)циклопропансульфонамід		401,1
358	N-(цис-1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)циклогексансульфонамід		443,2
359	цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-N-метил-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		450,1
360	2,2,2-трифторетил цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		522,2

Таблиця 1-61

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
361	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		590,2
362	1,1,1-трифторпропан-2-іл цис-3-((циклопропілсульфоніл)аміно)-2-(((1-(піримідин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		536,3
363	N-(1-ацетил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)(2,3,4,5,6-d5)піперидин-3-іл)метансульфонамід		380,2
364	етил 3-((етилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		417,2
365	етил 3-((етилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-метилциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат		391,2
366	N-(1-ацетил-2-(((цис-4-трет-бутилциклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)етансульфонамід		403,1

Таблиця 1-62

Пр. №	назва IUPAC	Структура	МС
367	N-(2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		431,2
368	N-(2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-1-(оксетан-3-ілкарбоніл)піперидин-3-іл)метансульфонамід		417,1
369	N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		404,2
370	N-етил-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксамід		438,2
371	транс-N-етил-2-(((цис-4-(3-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		456,0
372	транс-N-етил-2-(((цис-4-(2-фторфеніл)циклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід		456,1

Експериментальний Приклад 1: Одержання клітини, що стабільно експресує людський орексиновий рецептор типу 2

- 5 Для одержання клону клітини, що стабільно експресує людський орексиновий рецептор типу 2, кДНК людського орексинового рецептора типу 2 вводили в плазмідний вектор pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), та клонували плазмідну ДНК для експресії людського орексинового рецептора типу

2 (pcDNA3.1 (+)/hOX2R). Плазмідну ДНК вводили в клітину CHO-dhfr методом електропорації, та клони клітин, які експресують людський орексиновий рецептор типу 2 були отримані методом серійних розведень з використанням резистентності до лікарського засобу G418 як селективного маркеру.

5 Експериментальний Приклад 2-1: Вимірювання активності агоністу орексинового рецептора типу 2

dhfr-клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), що примусово експресують людський орексиновий рецептор типу 2 (hOX2R), висівають у кожну лунку чорного планшету з прозорим дном (384 лунки) (Becton, Dickinson and Company) на 10000 клітин, та культивують протягом 16  
 10 год. у середовищі MEM-альфа (Nikken-Bio Co., Ltd.), що містить 100 од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину, 0,5 г/мл G418 (всі вищезазначені речовини від Invitrogen) та 10 % фетальної телячої сироватки (Thermo), в умовах 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. Після видалення середовища додають 30 мкл аналітичного буфера 1 (0,1 % свинячого сироваткового альбуміну (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,25 mM пробенециду, 10 % B2-Quencher, 2,5 мкг/мл Fluo-4AM, 10 mM HEPES (DOJINDO)), та клітини інкубували протягом 60 хв. при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. Досліджувану  
 15 сполуку розчиняли в диметилсульфоксиді до 10 mM, потім розводили аналітичним буфером 2 (20 mM HEPES, збалансований сольовий розчин Хенкса (Invitrogen), 0,1 % бичачий сироватковий альбумін). Для реакції додавали розчин досліджуваної сполуки (10 мкл), використовуючи флуоресцентний планшет-рідер TETRA (FLIPR TETRA; виготовлений Molecular  
 20 Devices), вимірювали значення флуоресценції (довжина хвилі збудження 488 нм, довжина хвилі вимірювання 570 нм) кожної лунки кожну секунду протягом 1 хв., та агоністичну активність визначали за площею значення флуоресценції як індикатор внутрішньоклітинної концентрації Ca<sup>2+</sup>. Агоністичну активність досліджуваної сполуки розраховували, виходячи з того, що значення флуоресценції лунки, до якої був доданий лише буфер розведення, становило 0 %, а  
 25 значення флуоресценції лунки, до якої додавали 10 нМ буферу людського орексину В (PEPTIDE INSTITUTE, INC.), становило 100 %. Значення агоністичної активності EC<sub>50</sub> та E<sub>max</sub> кожної сполуки наведені нижче. Як використовується в даній заявці, E<sub>max</sub> вказує значення при концентрації 30 мкМ, коли орексин В перетворюється на повний агоніст (максимальне значення агоністичної активності: 100 %). Як видно з результатів, було показано, що сполука за даним  
 30 винаходом має агоністичну активність на hOX2R.

Таблиця 2-1

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
2	1.9	99
3	540	96
4	44	106
5	2.2	98
7	250	100
8	5.6	96
10	220	113
11	2.0	114
13	130	115
14	6.6	105
15	280	105
16	0.84	99
18	520	96
19	12	102
20	3.4	100
21	200	108
22	5.3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7.9	94
27	310	108
28	2.7	96
29	17	104
30	0.11	113
31	0.66	95

Таблица 2-1

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4.5	108
98	2.9	107
99	13	112
100	2.2	112
101	2.3	115
102	1.2	101
103	170	98
104	2.2	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94
113	59	93
114	3500	79
115	770	97

Таблица 2-1

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
117	0.12	91
118	4.6	105
119	30	107
120	61	96

Таблица 2-2

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
121	8.8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
13€	0.22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1.0	104
145	810	106
146	2.5	100
147	10	100
143	0.053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0.31	100
180	17	106
181	240	89
182	2.3	92
183	40	94
184	9.3	93
185	21	98
186	3300	86
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2.9	107
192	150	108

Таблица 2-2

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

Таблица 2-3

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
240	24	107
241	1.2	97
242	0.88	99
243	17	97
244	2.6	97
245	2.0	97
246	730	113
247	960	102
249	0.61	99
250	1.7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8.1	102

Таблица 2-3

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
257	2.6	97
258	0.72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91
265	2300	94
266	3700	95
267	3.4	94
268	1.5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2.9	95
279	5.2	97
281	3300	81
282	0.55	93
283	8.9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
291	26	98
293	540	78
294	130	95
295	4.2	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9.7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3.1	106
310	2.2	101
311	3200	98
312	32	98
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8.0	95



Таблиця 2-3

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6.1	101
337	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2.5	109
341	13	103
342	30	104

Експериментальний Приклад 2-2: Вимірювання активності агоністу орексинового рецептору типу 2.

- Клітини CHO, що примусово експресують людський рецептор OX2, висівають у кожну лунку чорного планшета з прозорим дном на 384 лунки (BD Falcon) з 7500 клітин/лунка та культивують протягом одного дня в інкубаторі 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °C. Після видалення середовища з клітинного планшета додавали аналітичний буфер А, що містить індикатор кальцію (HBSS (Life Technologies), 20 mM HEPES (Life Technologies), 0,1 % BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 мкг/мл Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08 % Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 mM пробенециду (DOJINDO Chemical)) по 30 мкл/лунка. Планшет витримували протягом 30 хв. у інкубаторі 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °C, та потім витримували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Досліджувану сполуку, одержану шляхом розведення аналітичним буфером В (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1 % BSA), додавали по 10 мкл/лунка, та значення флуоресценції вимірювали FDSSpCELL (Hamamatsu Photonics KK) кожну секунду протягом 1 хв., а потім кожні дві секунди протягом 1 хв. 40 сек. Активність (%) досліджуваної сполуки розраховували, виходячи з того, що зміна значення флуоресценції при додаванні ДМСО замість тестової сполуки становила 0 % інгібування, а зміна значення флуоресценції при додаванні OX-A при кінцевій концентрації 10 нМ становила 100 % інгібування.

Таблиця 2-4

Пр. №	EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9.5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0.44	108
356	21	98
357	84	101
359	1.1	97
360	210	98
362	390	95

Експериментальний Приклад 3: Вимірювання рухової активності у миші

Підвищена рухова активність є одним з показників дії збудження разом із збільшенням часу неспання, підвищенням температури тіла, посиленням параметрів серцево-судинної системи тощо. У даному Експериментальному прикладі, дія збудження, ефективна для лікування

нарколепсії, була оцінена шляхом вимірювання рухової активності миші. Для вимірювання рухової активності використовували самців мишей C57BL/6J (6-10 тижнів, Japan CLEA) (8 мишей у кожній групі), інфрачервоні промені випромінювалися з верхньої частини клітки, та використовували вимірювальний пристрій рухової активності (MDC system-Neurosciences Idea), здатний кількісно визначити кількість мишей, що проходять через випромінювані промені. Якщо точніше, мишей поміщали у клітку пристрою та акліматизовували протягом 4 годин або довше, та досліджувану сполуку вводили внутрішньочеревно (доза: 30 мг/кг маси тіла). Рухову активність вимірювали протягом 2 год. після введення. У групі з досліджуваною сполукою мишам вводили розчин, отриманий шляхом розчинення досліджуваної сполуки в розчиннику (склад: 10 % ДМСО, 10 % Cremophor EL (торгівельне найменування), 20 % поліетиленгліколю 400 (20 % ПЕГ400, 60 % H<sub>2</sub>O)). З іншого боку, у контрольній групі мишам вводили тільки вищезгаданий розчинник, який не містив досліджуваної сполуки.

Результати наведені в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Досліджувана сполука	контрольна група	Приклад 2	Приклад 5	Приклад 340
рухова активність (кількість) (значення±С.С.П., n=8)	372,00 ± 24,23	817,00 ± 67,88	1175,25 ± 61,97	979,25 ± 109,96

Як видно з Таблиці 3, сполука за даним винаходом покращувала рухову активність мишей.

Тобто сполука за даними винаходом має пробуджувальний ефект і, як виявилось, є ефективною для лікування нарколепсії.

Приклад композиції 1 (одержання капсули)

1) сполука Прикладу 1	30 мг
2) кристалічна целюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магнію	1 мг
загалом	60 мг

1), 2), 3) та 4) змішують та заповнюють желатинову капсулу.

Приклад композиції 2 (одержання таблетки)

1) сполука Прикладу 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурудзяний крохмаль	15 г
4) карбоксиметилцелюлоза кальцію	44 г
5) стеарат магнію	1 г
1000 таблеток	140 г загалом

Сумарну кількість 1), 2), 3) та 30 г 4) змішують з водою, вакуумно висушують і просівають.

Просіяний порошок змішують з 14 г 4) та 1 г 5), та суміш пресують за допомогою таблетуючої машини. Таким чином, одержують 1000 таблеток, що містять 30 мг сполуки Прикладу 1 на таблетку.

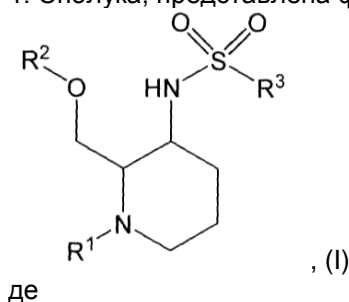
Промислова придатність

Сполука за даним винаходом має активність агоністу орексинового рецептора типу 2, та корисна як профілактичний чи терапевтичний засіб при нарколепсії.

Дана заявка базується на патентній заявці № 2016-019834, поданій в Японії, зміст якої повністю включений в дану заявку.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою:



R<sup>1</sup> являє собою

(1) атом водню,

(2) C<sub>1-6</sub>алкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 7 замісниками, вибраними з

5 (i) атома галогену, (ii) ціаногрупи, (iii) гідроксигрупи, (iv) C<sub>3-10</sub>циклоалкільної групи, (v) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи, (vi) C<sub>6-14</sub>арильної групи, (vii) C<sub>6-14</sub>арилоксигрупи, (viii) піразолільної групи, тiazолільної групи, піримідинільної групи або піридазонільної групи, кожна з яких є необов'язково заміщеною оксогрупою, (ix) піразолілоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 C<sub>1-6</sub>алкільними групами, (x) C<sub>1-6</sub>алкілкарбонільної групи, (xi) C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонільної групи, (xii) C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілоксигрупи, (xiii) C<sub>1-6</sub>алкілсульфонільної групи, (xiv) моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкіламіногрупи, (xv) C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніламіногрупи та (xvi) (C<sub>1-6</sub>алкіл)(C<sub>1-6</sub>алкілкарбоніл)аміногрупи,

(3) C<sub>3-10</sub>циклоалкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи, оксогрупи та C<sub>1-6</sub>алкільної групи,

15 (4) C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 6 замісниками, вибраними з дейтерію, атома галогену та C<sub>6-14</sub>арильної групи,

(5) C<sub>3-10</sub>циклоалкілоксикарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з C<sub>1-6</sub>алкільної групи,

(6) C<sub>6-14</sub>арилкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та C<sub>6-14</sub>арильної групи,

20 (7) C<sub>6-14</sub>арилоксикарбонільну групу,

(8) фурилкарбонільну групу, тієнілкарбонільну групу, піразолілкарбонільну групу, ізоксазолілкарбонільну групу або піридинілкарбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з C<sub>1-6</sub>алкільної групи,

25 (9) азетидинілкарбонільну групу, оксетанілкарбонільну групу, піролідинілкарбонільну групу, тетрагідрофуранілкарбонільну групу, тетрагідропіранілкарбонільну групу або морфолінілкарбонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксогрупи, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонільної групи, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонільної групи та C<sub>1-6</sub>алкілсульфонільної групи,

30 (10) моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкілкарбамоїльну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, гідроксигрупи та C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи,

(11) моно- або ди-C<sub>3-10</sub>циклоалкілкарбамоїльну групу,

(12) моно- або ді-C<sub>6-14</sub>арилкарбамоїльну групу,

(13) C<sub>1-6</sub>алкілсульфонільну групу,

(14) C<sub>3-10</sub>циклоалкілсульфонільну групу,

35 (15) C<sub>6-14</sub>арилсульфонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену,

(16) тієнілсульфонільну групу, піразолілсульфонільну групу, імідазолілсульфонільну групу, піридилсульфонільну групу або дигідрохроменілсульфонільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з C<sub>1-6</sub>алкільної групи,

(17) моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкілсульфамоїльної групи або

40 (18) C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілкарбонільної групи;

R<sup>2</sup> являє собою C<sub>3-6</sub>циклоалкільну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або діоксанільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(1) дейтерію,

(2) атома галогену,

45 (3) гідроксигрупи,

(4) C<sub>1-6</sub>алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та C<sub>6-14</sub>арильної групи,

(5) C<sub>3-10</sub>циклоалкільної групи,

(6) C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи, необов'язково заміщеної C<sub>3-10</sub>циклоалкільною групою,

50 (7) C<sub>6-14</sub>арильної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, ціаногрупи, C<sub>1-6</sub>алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та гідроксигрупи,

(8) C<sub>6-14</sub>арилоксигрупи,

(9) три-C<sub>1-6</sub>алкілсилілоксигрупи,

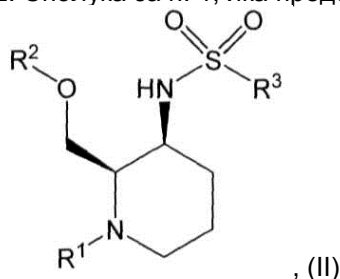
55 (10) піразолільної групи, тiazолільної групи, піридинільної групи, піримідинільної групи, хіназолінільної групи, бензотіазолільної групи або ізохінолінільної групи, кожна з яких є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену, C<sub>1-6</sub>алкільної групи та C<sub>1-6</sub>алкоксигрупи, та

(11) C<sub>6-14</sub>арилкарбонільної групи; та

60 R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкільну групу або моно- або ді-C<sub>1-6</sub>алкіламіногрупу,

або її сіль.

2. Сполука за п. 1, яка представлена формулою:



в якій  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  є такими, як визначено у п. 1, або її сіль.

3. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  являє собою

(1) атом водню,

(2)  $C_{1-6}$ алкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупою,

(3) циклопропанкарбонільну групу,

(4)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонільну групу або

(5) моно- або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамоїлну групу;

$R^2$  являє собою

(A) циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(1)  $C_{1-6}$ алкільної групи та

(2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену,  $C_{1-6}$ алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену, та  $C_{1-6}$ алкоксигрупи, або

(B) піперидинільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 піримідинільними групами; та

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу або ді- $C_{1-6}$ алкіламіногрупу, або її сіль.

4. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  являє собою

(1)  $C_{1-6}$ алкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену гідроксигрупою,

(2)  $C_{1-6}$ алкоксикарбонільну групу або

(3) моно- або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамоїлну групу;

$R^2$  являє собою циклогексильну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(1)  $C_{1-6}$ алкільної групи та

(2) фенільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 атомами галогену; та

$R^3$  являє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, або її сіль.

5. Метил-(2R,3S)-3-((метилсульфоніл)аміно)-2-(((цис-4-фенілциклогексил)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат або його сіль.

6. N-((2R,3S)-1-гліколоїл-2-(((цис-4-(2,3,6-трифторфеніл)циклогексил)окси)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід або його сіль.

7. (2R,3S)-N-етил-2-(((цис-4-ізопропілциклогексил)окси)метил)-3-((метилсульфоніл)аміно)піперидин-1-карбоксамід або його сіль.

8. Лікарський засіб, що містить сполуку за п. 1 або її сіль.

9. Лікарський засіб за п. 8, який є агоністом орексинового рецептора типу 2.

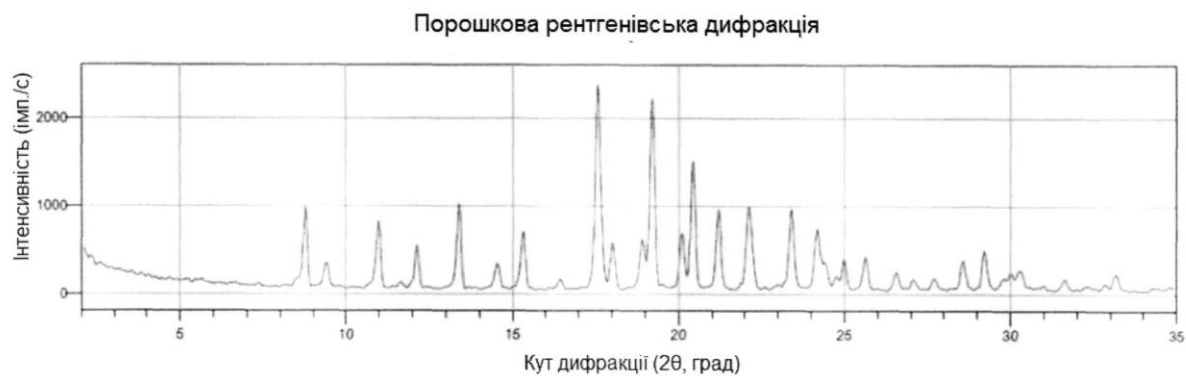
10. Лікарський засіб за п. 8, який є профілактичним або терапевтичним засобом при нарколепсії.

11. Сполука за п. 1 або її сіль для застосування при профілактиці або лікуванні нарколепсії.

12. Спосіб активування орексинового рецептора типу 2 у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі.

13. Спосіб профілактики або лікування нарколепсії у ссавця, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі.

14. Застосування сполуки за п. 1 або її солі для виготовлення профілактичного або терапевтичного засобу при нарколепсії.



**Fig.1**