



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 97540

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 451/14 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ХІНОКСАЛІНОМ ПІПЕРИДИНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) a201003734

(22) 29.08.2008

(24) 27.02.2012

(86) PCT/IB2008/002291, 29.08.2008

(31) 60/966,994

60/989,791

61/046,364

61/082,464

(32) 31.08.2007

21.11.2007

18.04.2008

21.07.2008

(33) US

US

US

US

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ГЕРІНГ РІЧАРД Р., US, МАЦУМУРА АКИРА, JP, ШАО БІН, US, ТАОДА ЙОШІЮКІ, JP, ЦУНО НАОКІ, JP, УАЙТХЕД ДЖОН УІЛЬЯМ ФРЕНК, GB/US, ЯО ДЖАНГЧЯО, US, ФУЧІНО КОУКІ, JP

(73) ПЕРДЬЮ ФАРМА Л.П., US, ШІОНОГІ ЕНД КО., ЛТД., JP

(56) WO0008013 A 17.02.2000

WO0006545 A 10.02.2000

WO02085361 A 31.10.2002

M. SATO ET AL: "Psychotropic Agents. 3.1 4-(4-Substitutedpiperidiny)-1-(4-fluorophenyl)-1-butanones with Potent Neuroleptic Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 21, 1978, pages 1116-1120, XP002266597

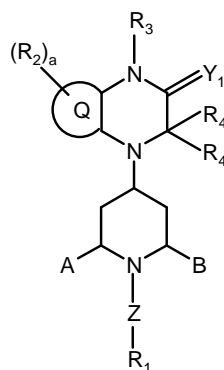
EP0990653 A 05.04.2000

WO03076432 A 18.09.2003

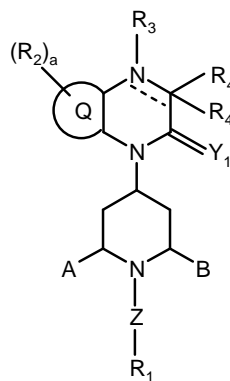
WO2008089201 A 24.07.2008

WO2008105497 A 04.09.2008

(57) 1. Сполука згідно з Формулою (I) або (II):



(I) або



(II)

або її фармацевтично прийнятне похідне, де:

Y₁ означає О або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R₂ незалежно вибирають з:(a) -гало, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃ або -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); або

(13) C2

(11) 97540

(19) UA

(b) $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкенілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкенілу, $-(5- або 6-членного)$ гетероциклу або $-(від 7- до 10-членного)$ біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(c) $-$ фенілу, $-$ нафталенілу, $-(C_{14})$ арилу або $-(5- або 6-членного)$ гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

а дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у 6-членному азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, означає присутність або відсутність зв'язку, і, якщо ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R_3 і один з R_4 відсутні;

R_3 вибирають з:

(a) $-H$; або

(b) $-(C_1-C_4)$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$; або

(c) $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$;

кожний R_4 незалежно вибирають з:

(a) $-H$; або

(b) $-$ гало, $-CN$ або $-NO_2$; або

(c) $-X$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- X , $-(5- або 6-членного)$ гетероцикл- X або $-(5- або 6-членного)$ гетероцикл- (C_1-C_6) алкіл- X ; або

(d) $-C(=Y)CN$, $-C(=Y)X$, $-C(=Y)T_3$, $-C(=Y)YX$, $-C(=Y)YT_3$, $-C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)CN$, $-C(=Y)N(R_9)X$, $-C(=Y)N(R_9)YH$, $-C(=Y)N(R_9)YX$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$ або $-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$; або

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)CH_2X$, $-N(R_9)CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$ або $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; або

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$ або $-YT_3$; або

(g) $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)X$ або $-S(=O)_2X$;

X являє собою:

(a) $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкеніл, $-(5- або 6-членний)$ гетероцикл або $-(від 7- до 10-членного)$ біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(b) $-$ феніл, $-$ нафталеніл, $-(C_{14})$ арил або $-(5- або 6-членний)$ гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S ;

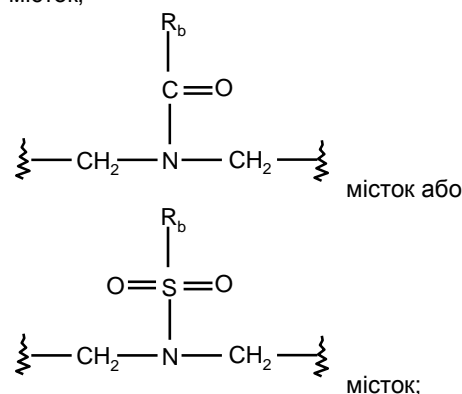
A і B незалежно вибирають з:

(a) $-H$, $-CN$, $-C(=O)OT_3$ або $-C(=O)N(T_1)(T_2)$; або

(b) $-(C_3-C_{12})$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу або $-(C_1-C_6)$ алкокси, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з $-OH$, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$ і $-(5- або 6-членного)$ гетероциклу, або 1, 2 або 3 незалежно вибраними $-$ гало; або

(c) $A-B$ можуть разом утворювати (C_2-C_6) місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 замісниками, незалежно вибраними з $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-$ гало і $-C(гало)_3$, і де місток необов'язково містить $-HC=CH-$ або $-O-$ в межах (C_2-C_6) містка; де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо-конфігурації по відношенню до $A-B$ містка; або

(d) $A-B$ можуть разом утворювати $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ місток,



де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо-конфігурації по відношенню до $A-B$ містка;

R_a вибирають з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c або $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;

R_b вибирають з:

(a) $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(від 3- до 7-членного)$ гетероциклу, $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)-(C_3-C_7)$ циклоалкілу або $-N(R_c)-(від 3- до 7-членного)$ гетероциклу; або

(b) $-$ фенілу, $-$ нафталенілу або $-(5- або 6-членного)$ гетероарилу,

кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами; або

(c) $-N(R_c)$ -фенілу, $-N(R_c)$ -нафталенілу, $-N(R_c)-(C_{14})$ арилу або $-N(R_c)-(від 5- до 10-членного)$ гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

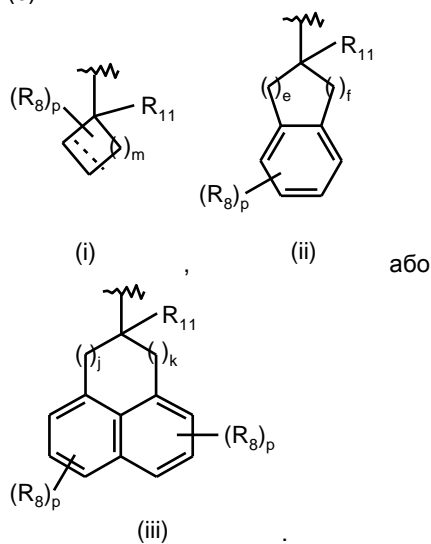
кожний R_c незалежно вибирають з $-H$ або $-(C_1-C_4)$ алкілу;

Z являє собою $-[(C_1-C_{10})$ алкіл, необов'язково заміщений $R_1]_h-$, де h дорівнює 0 або 1; або $-(C_1-C_{10})$ алкіл- $NR_6C(=Y)-$;

кожний R_1 незалежно вибирають з:

(a) $-H$, $-$ гало, $-CN$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$ або $-C(=O)CN$; або

(b) $-(C_1-C_{10})$ алкілу, $-(C_2-C_{10})$ алкенілу, $-(C_2-C_{10})$ алкінілу, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкокси, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкенілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкенілу, $-(\text{від } 3\text{- до } 7\text{- членного})$ гетероциклу, $-(\text{від } 7\text{- до } 10\text{- членного})$ біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або



(d) -фенілу, -нафталенілу, $-(C_{14})$ арилу або $-(\text{від } 5\text{- до } 10\text{-членного})$ гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_7 групою; або $-Z-R_1$ являє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу $-CN$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-C(=O)OV_1$ або -тетразолілом; або $-Z-R_1$ являє собою $-(C_1-C_4)$ алкіл, заміщений тетразолілом;

кожний R_6 незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу або $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, або дві R_6 групи, приєднані до одного й того ж атома азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-членного кільця необов'язково замінений O , S або $N(T_3)$;

кожний R_7 незалежно вибирають з $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(\text{гало})_3$, $-CH(\text{гало})_2$, $-CH_2(\text{гало})$, $-CN$, -гало, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$ або $-S(=O)_2R_9$;

кожний R_8 незалежно вибирають з $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(5\text{- або } 6\text{-членного})$ гетероарилу, $-(C_1-C_6)$ алкіл $COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(\text{гало})_3$, $-CH(\text{гало})_2$, $-CH_2(\text{гало})$, $-CN$, $=O$, $=S$, -гало, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)(C_1-C_6)$ алкіл $COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, -

$OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$ або $-S(=O)_2R_9$;

кожний R_9 незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_8)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_8)$ циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, $-(\text{від } 3\text{- до } 6\text{-членного})$ гетероциклу, $-C(\text{гало})_3$, $-CH(\text{гало})_2$ або $-CH_2(\text{гало})$;

якщо h дорівнює 0, тоді R_{11} може бути вибраний з $-H$, $-CN$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$, або R_{11} може бути $-(C_1-C_4)$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$;

якщо h дорівнює 1, тоді R_{11} може бути вибраний з $-H$, $-CN$, $-OH$, -гало, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$, або R_{11} може бути $-(C_1-C_4)$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$;

крім того, якщо Z являє собою $-(C_1-C_{10})$ алкіл- $NR_6C(=Y)-$, тоді R_{11} може бути вибраний з $-H$, $-CN$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$, або R_{11} може бути $-(C_1-C_4)$ алкілом, який є незаміщеним або заміщеним $-OH$, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$;

кожний R_{12} незалежно вибирають з $-H$ або $-(C_1-C_4)$ алкілу;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що $2 \leq (e+f) \leq 5$;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що $1 \leq (j+k) \leq 4$;

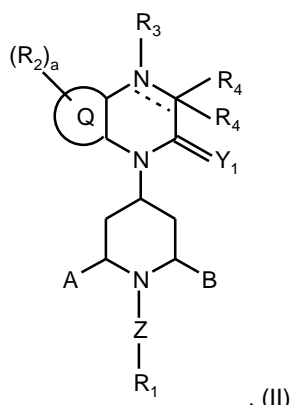
кожний p дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0 або 1;

кожний T_1 , T_2 і T_3 незалежно являє собою $-H$ або $-(C_1-C_{10})$ алкіл, що є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами, і в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю $-(C_1-C_{10})$ алкілу, за винятком атома вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T_1 , T_2 або T_3 , незалежно замінений O , S або $N(R_6)$, або T_1 і T_2 можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T_1 і T_2 , згадане від 5- до 8-членного кільця є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O , S або $N(R_6)$;

кожний V_1 незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з $-F$, $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

2. Сполука за п. 1, де сполука є сполукою формули (II):



або її фармацевтично прийнятне похідне.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де Y_1 являє собою O.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де присутня пунктирна лінія, один R_4 присутній і R_3 переважно відсутній.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де Q вибирають з бензо, піридино, піримідино, піразино і піридазино, і Q переважним чином вибирають з бензо і піридино, де переважно піридинове кільце по 2- і 3-положенню приконденсоване до 6-членного азотовмісного кільця, більш переважно Q являє собою бензолне кільце.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де a дорівнює 0.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де кожний R_4 незалежно вибирають з:

(a) $-C(=Y)YX$, де переважно кожний Y являє собою O і переважно X являє собою -H або $-(C_1-C_6)$ алкіл; або

(b) $-N(R_9)X$, де переважно X являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений однією R_8 групою, $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл, заміщений однією R_8 групою, -феніл, заміщений однією R_7 групою, або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил, заміщений однією R_7 групою.

8. Сполука за п. 7, де кожний R_7 або R_8 означає $-C(=O)OR_9$, де переважно кожний R_9 являє собою -H.

9. Сполука за п. 7, де R_4 означає $-C(=O)OX$ і переважно R_4 означає $-C(=O)OH$.

10. Сполука за п. 7, де R_4 означає $-N(H)X$, де X означає $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл, заміщений однією R_8 групою, де R_8 означає $-C(=O)OR_9$ і переважно R_8 означає $-C(=O)OH$, і переважно R_8 приєднаний до X або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання X до атома N $-N(H)X$.

11. Сполука за п. 7, де R_4 означає $-N(H)X$, де X означає $-(C_1-C_6)$ алкіл, заміщений однією R_8 групою, де R_8 означає $-C(=O)OR_9$ і переважно R_8 означає $-C(=O)OH$.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше один R_4 означає $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл-X, де X означає феніл або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил, кожний з яких заміщений однією R_7 групою, де переважно R_7 означає $-C(=O)OR_9$, де переважно R_9 означає -H і більш переважно R_7 означає $-C(=O)OR_9$ і навіть більш переважно R_7 переважно приєднаний до X або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєд-

нання X до $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероциклу $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероцикл-X.

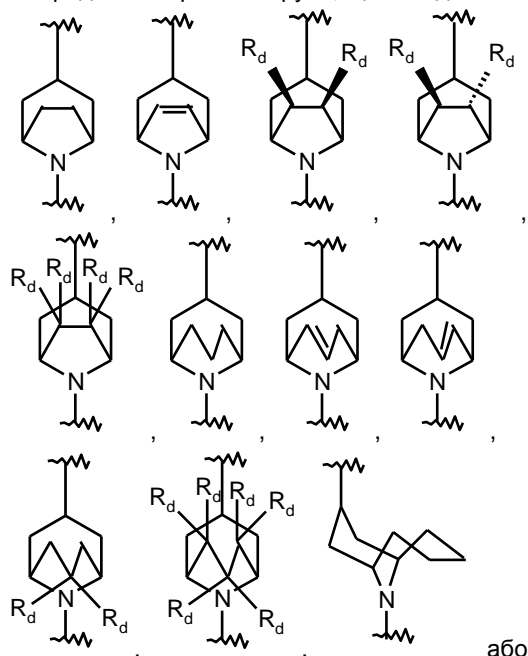
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше один R_4 означає $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл- (C_1-C_6) алкіл-X, де X означає феніл або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил, кожний з яких заміщений однією R_7 групою, де переважно R_7 означає $-C(=O)OR_9$, де переважно R_9 означає -H і більш переважно $-C(=O)OR_9$ група приєднана до фенілу або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероарила або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання фенілу або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероарила до (C_1-C_6) алкілу $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероцикл- (C_1-C_6) алкіл-X.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де кожний R_4 незалежно вибирають з X, де щонайменше один X означає $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений $-C(=O)OR_9$, де переважно R_9 означає -H і більш переважно $-C(=O)OR_9$ група приєднана до $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероциклу або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероарила або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероциклу або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероарила до 6-членного азотовмісного кільця, що приконденсоване до Q групи.

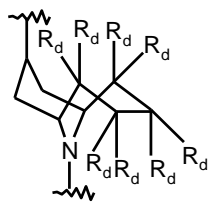
15. Сполука за п. 14, де щонайменше один X означає -тетразоліл.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де A і B незалежно вибрані з -H або $-(C_1-C_6)$ алкілу і переважно A і B кожний означає -H.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де A і B разом утворюють місток таким чином, що місткований піперидин вибирають з групи, що складається з:

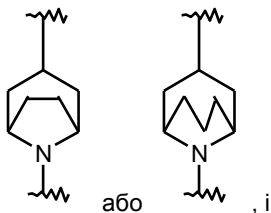


або



де кожний R_d незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, -гало або $-C(\text{гало})_3$.

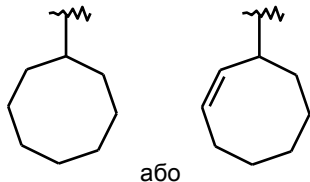
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 і 17, де A і B разом утворюють місток, таким чином, що місткований піперидин вибирають з групи, що складається з:



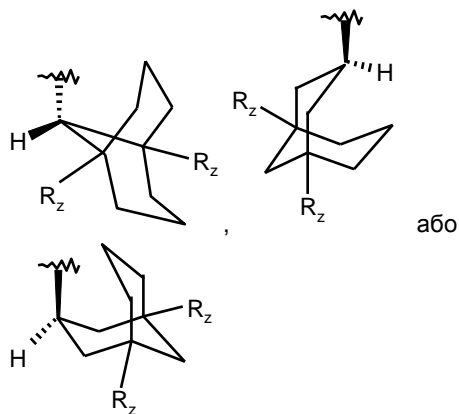
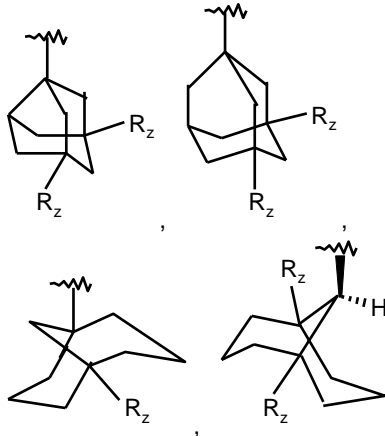
де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, має ендо-конфігурацію по відношенню до A-B містка місткованого піперидину.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де h дорівнює 0 і R_1 являє собою $-(C_1-C_{10})$ алкіл, $-(C_2-C_{10})$ алкеніл, $-(C_2-C_{10})$ алкініл, $-(C_3-C_{14})$ циклоалкіл, $-(C_3-C_{14})$ циклоалкеніл, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніл або $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами, і переважно R_1 являє собою $-(C_3-C_{14})$ циклоалкіл, $-(C_3-C_{14})$ циклоалкеніл, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніл або $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2, або 3 незалежно вибраними R_8 групами.

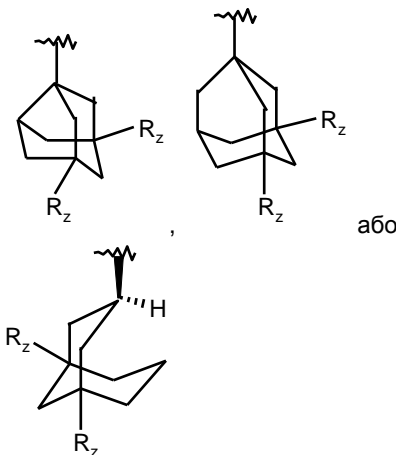
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:



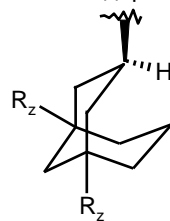
21. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:



де кожний R_z незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_z незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і де більш переважно h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:



де кожний R_z незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_z незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і навіть більш переважно h дорівнює 0 і R_1 означає:



де кожний R_z означає $-H$.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де a дорівнює 1 і R_2 означає -гало, переважно R_2 означає $-F$.

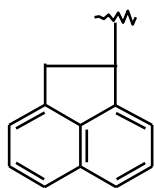
23. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, 21 і 22, де R_1 група має екзо-конфігурацію по відношенню до A-B містка місткованого піперидину.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де $-Z-R_1$ вибирають з:

(a) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, де переважно $-Z-R_1$ означає циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил або циклододецил; або

(b) (C_5-C_{12}) циклоалкенілу, де переважно $-Z-R_1$ означає циклогексеніл, циклогептеніл або циклооктеніл; або

(c)



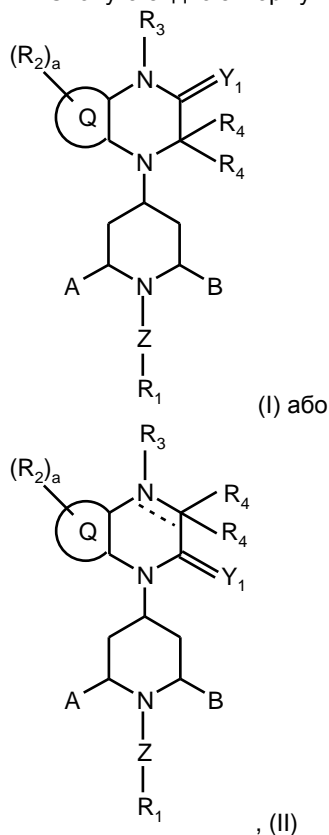
; або

(d) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, необов'язково заміщеного одним $-(C_1-C_4)$ алкілом.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-24, де фармацевтично прийнятне похідне є фармацевтично прийнятною сіллю.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де фармацевтично прийнятне похідне є HCl-сіллю, натрієвою сіллю або калієвою сіллю.

27. Сполука згідно з Формулою (I) або (II):



або її фармацевтично прийнятне похідне, де:

Y_1 означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R_2 незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(=O)T_3$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_3H$, $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=O)T_3$, $-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$ або $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; або

(b) $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкенілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкенілу, $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероциклу або $-(\text{від } 7- \text{ до } 10- \text{ членного})$ біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, $-(C_{14})$ арилу або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

а дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у 6-членному азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, означає присутність або відсутність зв'язку, і, якщо ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R_3 і один з R_4 відсутні;

R_3 вибирають з:

(a) -H; або

(b) $-(C_1-C_4)$ алкілу, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з -OH, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$; або

(c) $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 групами, незалежно вибраними з -OH, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$ або $-C(=O)N(R_6)_2$;

кожний R_4 незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN, або $-NO_2$; або

(c) -X, $-(C_1-C_6)$ алкіл-X, $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероцикл-X або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членного})$ гетероцикл- (C_1-C_6) алкіл-X; або

(d) $-C(=Y)CN$, $-C(=Y)X$, $-C(=Y)T_3$, $-C(=Y)YX$, $-C(=Y)YT_3$, $-C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)CN$, $-C(=Y)N(R_9)X$, $-C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)YH$, $-C(=Y)N(R_9)YX$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$ або $-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$; або

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)CH_2C(=Y)X$, $-N((C_1-C_6)$ алкіл- $-C(=O)OR_9)_2$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$ або $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; або

(f) -YH, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, -YX або $-YT_3$; або

(g) $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)X$ або $-S(=O)_2X$;

X являє собою:

(a) -H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкеніл, $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероцикл або $-(\text{від } 7- \text{ до } 10- \text{ членного})$ біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(b) -феніл, -бензил, -нафталеніл, $-(C_{14})$ арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил або $-(5- \text{ або } 6- \text{ членний})$ гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S;

A і B незалежно вибирають з:

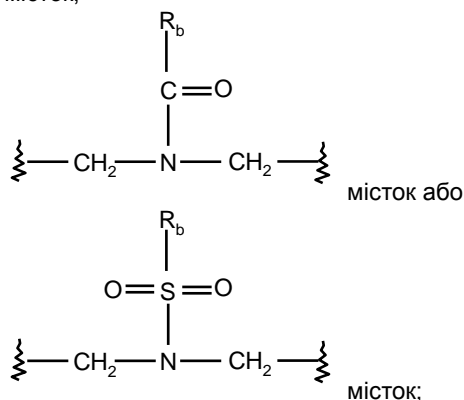
(a) -H, -CN, $-C(=O)OT_3$ або $-C(=O)N(T_1)(T_2)$; або

(b) $-(C_3-C_{12})$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу або $-(C_1-C_6)$ алкокси, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними

раними з $-\text{OH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $=\text{NR}_6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OT}_3$, $-\text{CON}(\text{R}_6)_2$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ і $-(5\text{- або } 6\text{-членного})\text{гетероциклу}$, або 1, 2 або 3 незалежно вибраними $-\text{гало}$; або

(с) А-В можуть разом утворювати $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 замісниками, незалежно вибраними з $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $-\text{гало}$ і $-\text{C}(\text{гало})_3$, і де місток необов'язково містить $-\text{HC}=\text{CH}-$ або $-\text{O}-$ в межах $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ містка; де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо-конфігурації по відношенню до А-В містка; або

(d) А-В можуть разом утворювати $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}_a)\text{-CH}_2-$ місток,



де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо-конфігурації по відношенню до А-В містка;

R_a вибирають з $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-R}_c$, $-(\text{CH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-OR}_c$, $-(\text{CH}_2)\text{-C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}_c)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-R}_c$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-S}(=\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_c)_2$, R_c або $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{R}_c)\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}_c$;

R_b вибирають з:

(a) $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, $-(\text{від } 3\text{- до } 7\text{-членного})\text{гетероциклу}$, $-\text{N}(\text{R}_c)_2$, $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-(C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$ або $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-(від } 3\text{- до } 7\text{-членного})\text{гетероциклу}$; або

(b) $-\text{фенілу}$, $-\text{нафталенілу}$ або $-(5\text{- або } 6\text{-членного})\text{гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами; або

(c) $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-фенілу}$, $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-нафталенілу}$, $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-(C}_{14}\text{)арилу}$ або $-\text{N}(\text{R}_c)\text{-(від } 5\text{- до } 10\text{-членного})\text{гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний R_c незалежно вибирають з $-\text{H}$ або $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$;

Z являє собою $[(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл, необов'язково заміщений } \text{R}_1]_h$, де h дорівнює 0 або 1; $[(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{алкеніл, необов'язково заміщений } \text{R}_1]$ або $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл-NR}_6\text{C}(=\text{Y})$;

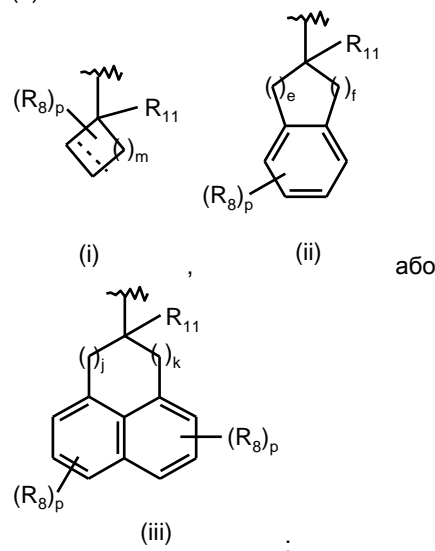
кожний R_1 незалежно вибирають з:

(a) $-\text{H}$, $-\text{гало}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OV}_1$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{CN}$; або

(b) $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{алкенілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{алкінілу}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкокси}$, $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{біциклоалкілу}$, $-(\text{C}_8\text{-C}_{20})\text{трициклоалкілу}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{циклоалкенілу}$, $-(\text{C}_7\text{-C}_{14})\text{біциклоалкенілу}$, $-(\text{C}_8\text{-C}_{20})\text{трициклоалкенілу}$, $-(\text{від } 3\text{- до } 7\text{-членного})\text{гетероциклу}$, $-(\text{від } 7\text{- до } 10\text{-членного})\text{біциклогетероциклу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_8 групами; або

$-(\text{від } 7\text{- до } 10\text{-членного})\text{гетероциклу}$, $-(\text{від } 7\text{- до } 10\text{-членного})\text{біциклогетероциклу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(с)



або

(d) $-\text{фенілу}$, $-\text{нафталенілу}$, $-(\text{C}_{14})\text{арилу}$ або $-(\text{від } 5\text{- до } 10\text{-членного})\text{гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_7 групою; або

$-\text{Z-R}_1$ являє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OV}_1$ або $-\text{тетразолілом}$; або $-\text{Z-R}_1$ являє собою $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкіл}$, заміщений тетразолілом;

кожний R_6 незалежно вибирають з $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$ або $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, або дві R_6 групи, приєднані до одного й того ж атома азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-членного кільця необов'язково замінений O, S або N(T_3);

кожний R_7 незалежно вибирають з $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$, $-\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{C}(\text{гало})_3$, $-\text{CH}(\text{гало})_2$, $-\text{CH}_2(\text{гало})$, $-\text{CN}$, $-\text{гало}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_9)$, $-\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$ або $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$;

кожний R_8 незалежно вибирають з $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$, $-(5\text{- або } 6\text{-членного})\text{гетероарилу}$, $-\text{фенілу}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілCOOR}_9$, $-\text{OR}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{C}(\text{гало})_3$, $-\text{CH}(\text{гало})_2$, $-\text{CH}_2(\text{гало})$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{гало}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{R}_9)$, $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілCOOR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$ або $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$;

кожний R_9 незалежно вибирають з $-\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкенілу}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкінілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілу}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкокси}$, $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{біциклоалкілу}$, $-(\text{C}_8\text{-C}_{20})\text{трициклоалкілу}$, $-(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{циклоалкенілу}$, $-(\text{C}_7\text{-C}_{14})\text{біциклоалкенілу}$, $-(\text{C}_8\text{-C}_{20})\text{трициклоалкенілу}$, $-(\text{від } 3\text{- до } 7\text{-членного})\text{гетероциклу}$, $-(\text{від } 7\text{- до } 10\text{-членного})\text{біциклогетероциклу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_8 групами; або

C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який є незаміщеним або заміщеним -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -OH, -гало, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який є незаміщеним або заміщеним -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

крім того, якщо Z являє собою -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який є незаміщеним або заміщеним -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R₁₂ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що 2≤(e+f)≤5;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що 1≤(j+k)≤4;

кожний r дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4;

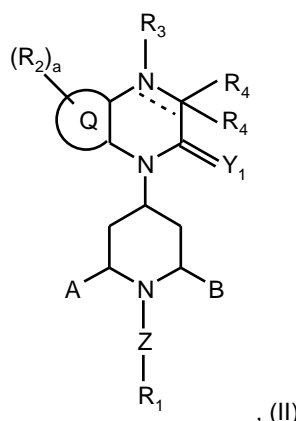
кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно являє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами, і в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃, незалежно замінений O, S або N(R₆), або T₁ і T₂ можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільця є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або N(R₆);

кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I;

за умови, що, якщо Z являє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл, необов'язково заміщений R₁]_h і h=0, тоді R₄ не є COOH.

28. Сполука за п. 27, де сполука є сполукою формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятне похідне.

29. Сполука за будь-яким з пп. 27 або 28, де Y₁ являє собою O.

30. Сполука за будь-яким з пп. 27-29, де присутня пунктирна лінія, один R₄ присутній і R₃ переважно відсутній.

31. Сполука за будь-яким з пп. 27-30, де Q вибирають з бензо, піридино, піримідино, піразино і піридазино, і Q переважним чином вибирають з бензо і піридино, де переважно піридинове кільце по 2- і 3-положенню приконденсовано до 6-членного азотовмісного кільця, і більш переважно Q являє собою бензольне кільце.

32. Сполука за будь-яким з пп. 27-31, де a дорівнює 0.

33. Сполука за будь-яким з пп. 27-32, де кожний R₄ незалежно вибирають з:

(a) -C(=Y)YX, де переважно кожний Y являє собою O і переважно X являє собою -H або -(C₁-C₆)алкіл; або

(b) -N(R₉)X, де переважно X являє собою -(C₁-C₆)алкіл, заміщений однією R₈ групою, -(5- або 6-членний)гетероцикл, заміщений однією R₈ групою, -феніл, заміщений однією R₇ групою, або -(5- або 6-членний)гетероарил, заміщений однією R₇ групою.

34. Сполука за п. 33, де кожний R₇ або R₈ означає -C(=O)OR₉, де переважно кожний R₉ являє собою -H.

35. Сполука за п. 33, де R₄ означає -C(=O)OX і переважно R₄ означає -C(=O)OH.

36. Сполука за п. 33, де R₄ означає -N(H)X, де X означає -(5- або 6-членний)гетероцикл, заміщений однією R₈ групою, де R₈ означає -C(=O)OR₉ і переважно R₈ означає -C(=O)OH, і переважно R₈ приєднаний до X або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання X до атома N -N(H)X.

37. Сполука за п. 33, де R₄ означає -N(H)X, де X означає -(C₁-C₆)алкіл, заміщений однією R₈ групою, де R₈ означає -C(=O)OR₉ і переважно R₈ означає -C(=O)OH.

38. Сполука за будь-яким з пп. 27-32, де щонайменше один R₄ означає -(5- або 6-членний)гетероцикл-X, де X означає феніл або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких заміщений однією R₇ групою, де переважно R₇ означає -C(=O)OR₉, де переважно R₉ означає -H і більш переважно R₇ означає -C(=O)OR₉ і R₇ переважно приєднаний до X або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання X до -(5- або

6-членного)гетероциклу -(5- або 6-членного)гетероцикл-Х.

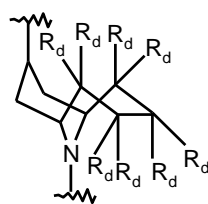
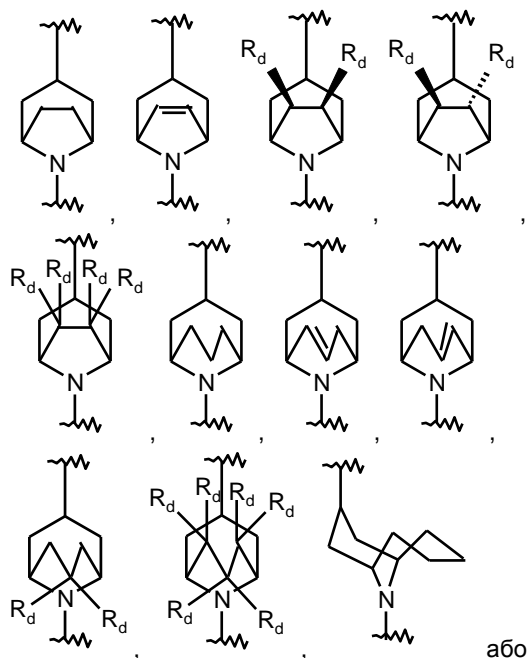
39. Сполука за будь-яким з пп. 27-32, де щонайменше один R_4 означає -(5- або 6-членний)гетероцикл-(C_1 - C_6)алкіл-Х, де Х означає феніл або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких заміщений однією R_7 групою, де переважно R_7 означає $-C(=O)OR_9$, де переважно R_9 означає -Н і більш переважно $-C(=O)OR_9$ група приєднана до фенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання фенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу до (C_1 - C_6)алкілу -(5- або 6-членного)гетероцикл-(C_1 - C_6)алкіл-Х.

40. Сполука за будь-яким з пп. 27-32, де кожний R_4 незалежно вибирають з Х, де щонайменше один Х означає -(5- або 6-членний)гетероцикл або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений $-C(=O)OR_9$, де переважно R_9 означає -Н і більш переважно $-C(=O)OR_9$ група приєднана до -(5- або 6-членного)гетероциклу або -(5- або 6-членного)гетероарилу або у орто-, або у мета-положенні кільця, у точці приєднання -(5- або 6-членного)гетероциклу або -(5- або 6-членного)гетероарилу до 6-членного азотовмісного кільця, що приконденсоване до Q групи.

41. Сполука за п. 40, де щонайменше один Х означає -тетразоліл.

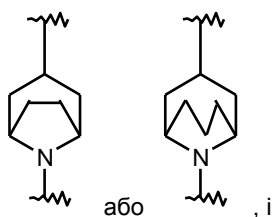
42. Сполука за будь-яким з пп. 27-41, де А і В незалежно вибрані з -Н або -(C_1 - C_6)алкілу і переважно А і В кожний означає -Н.

43. Сполука за будь-яким з пп. 27-41, де А і В разом утворюють місток таким чином, що місткований піперидин вибирають з групи, що складається з:



де кожний R_d незалежно вибирають з -Н, -(C_1 - C_4)алкілу, -гало або $-C(\text{гало})_3$.

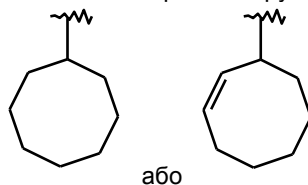
44. Сполука за будь-яким з пп. 27-41 і 43, де А і В разом утворюють місток таким чином, що місткований піперидин вибирають з групи, що складається з:



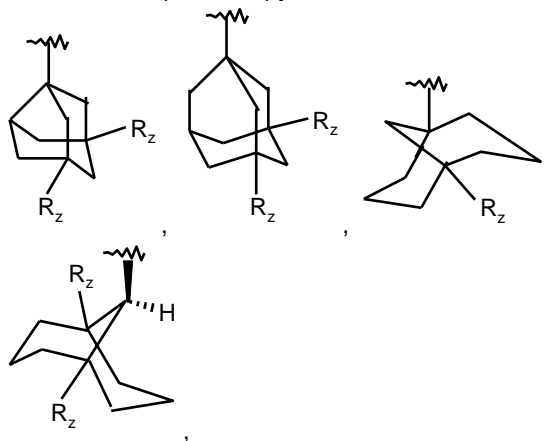
де 6-членне азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, має ендо-конфігурацію по відношенню до А-В містка місткованого піперидину.

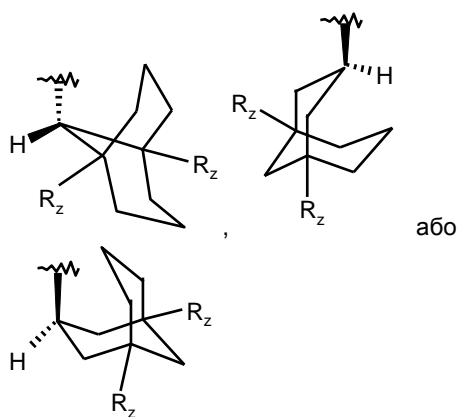
45. Сполука за будь-яким з пп. 27-44, де h дорівнює 0 і R_1 являє собою -(C_1 - C_{10})алкіл, -(C_2 - C_{10})алкеніл, -(C_2 - C_{10})алкініл, -(C_3 - C_{14})циклоалкіл, -(C_3 - C_{14})циклоалкеніл, -(C_6 - C_{14})біциклоалкіл, -(C_7 - C_{14})біциклоалкеніл або -(C_8 - C_{20})трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами, і переважно R_1 являє собою -(C_3 - C_{14})циклоалкіл, -(C_3 - C_{14})циклоалкеніл, -(C_6 - C_{14})біциклоалкіл, -(C_7 - C_{14})біциклоалкеніл або -(C_8 - C_{20})трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2, або 3 незалежно вибраними R_8 групами.

46. Сполука за будь-яким з пп. 27-45, де h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:

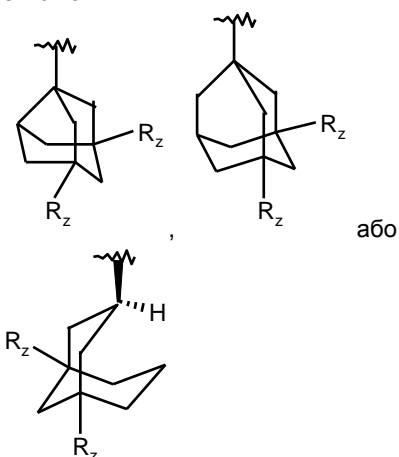


47. Сполука за будь-яким з пп. 27-45, де h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:

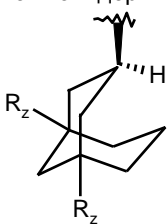




де кожний R_2 незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_2 незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і де більш переважно h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:



де кожний R_2 незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_2 незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і навіть більш переважно h дорівнює 0 і R_1 означає:



де кожний R_2 означає $-H$.

48. Сполука за будь-яким з пп. 27-31, де a дорівнює 1 і R_2 означає $-гало$, переважно R_2 означає $-F$.

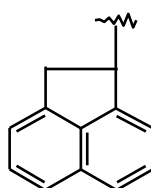
49. Сполука за будь-яким з пп. 27-45, 47 і 48, де R_1 група має екзо-конфігурацію по відношенню до А-В містка місткованого піперидину.

50. Сполука за будь-яким з пп. 27-44, де $-Z-R_1$ вибирають з:

(а) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, де переважно $-Z-R_1$ означає циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил або циклододецил; або

(б) (C_5-C_{12}) циклоалкенілу, де переважно $-Z-R_1$ означає циклогексеніл, циклогептеніл або циклооктеніл; або

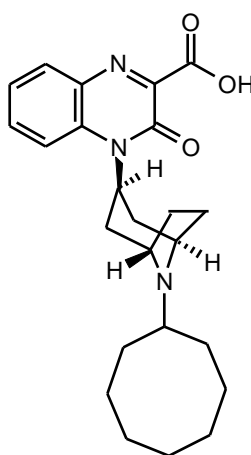
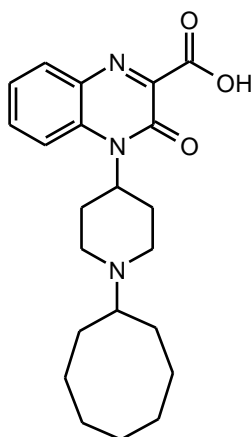
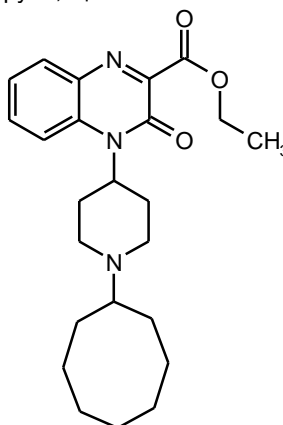
(с)



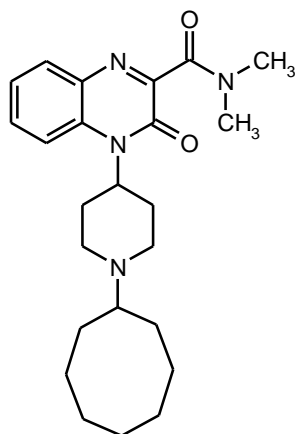
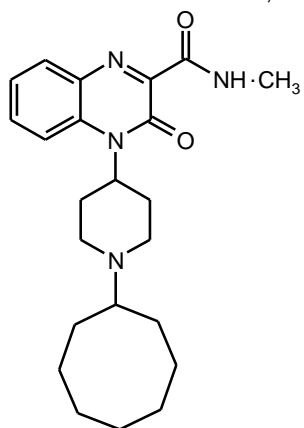
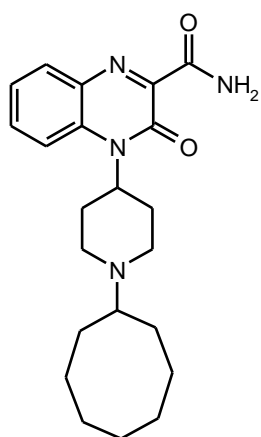
; або

(d) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, необов'язково заміщеного одним $-(C_1-C_4)$ алкілом.

51. Сполука за пунктом 27, де сполуку вибирають з групи, що містить:

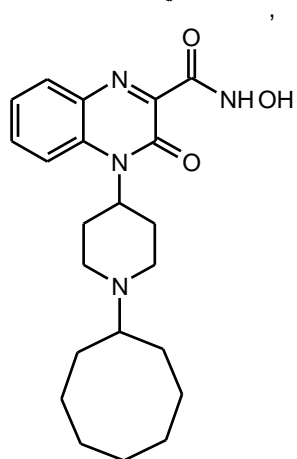
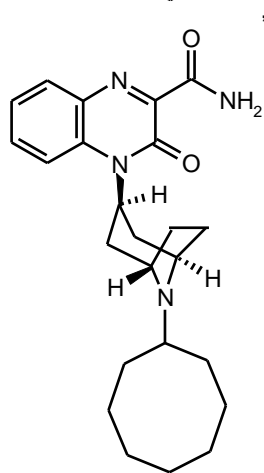
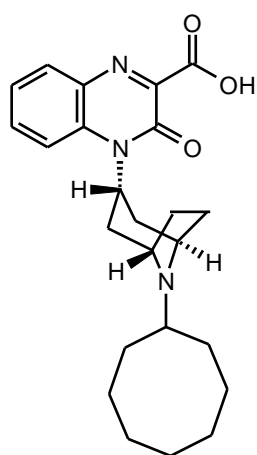


21

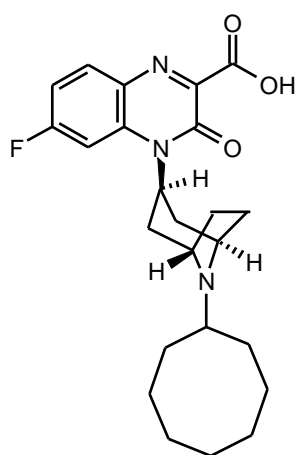


97540

22

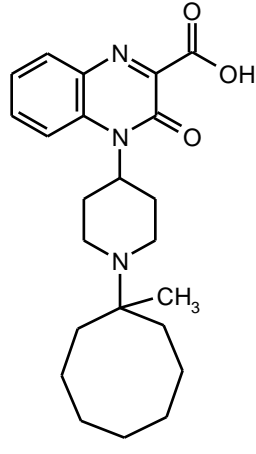
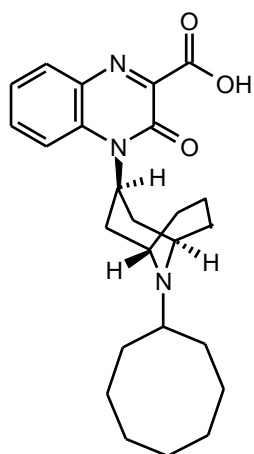
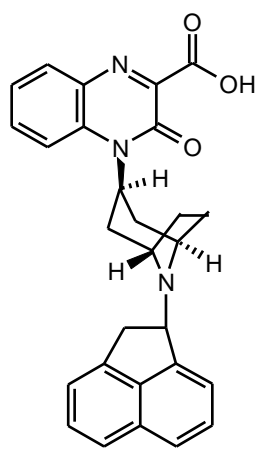
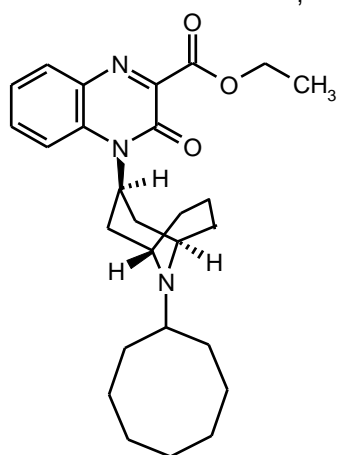
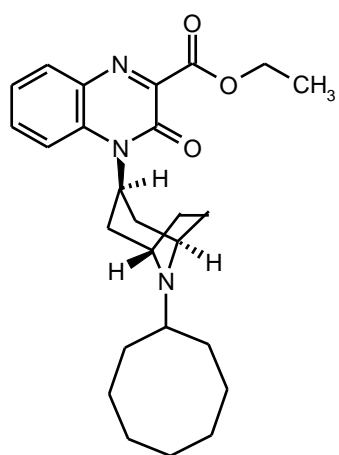


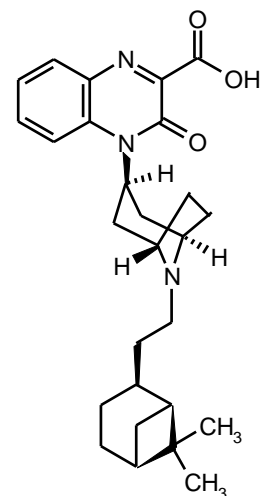
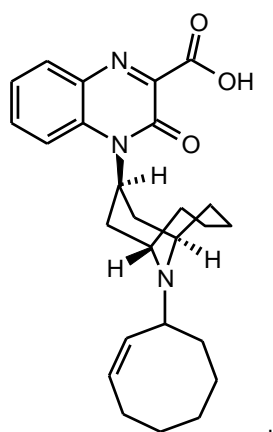
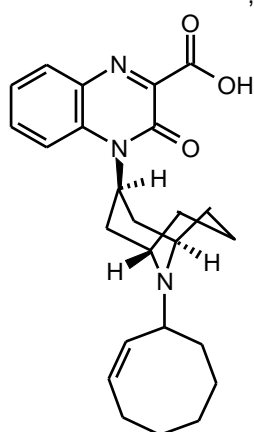
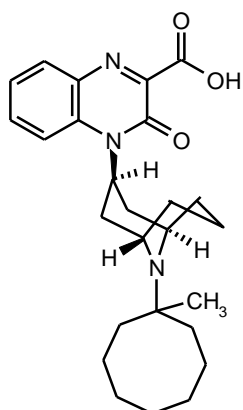
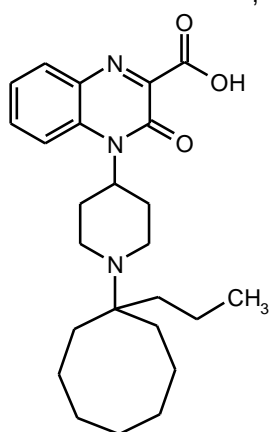
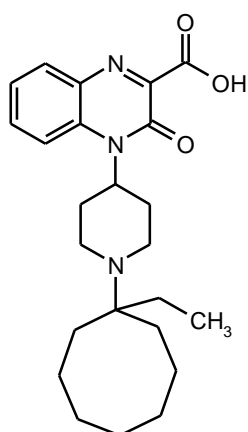
23



97540

24





або її фармацевтично прийнятне похідне.

52. Сполука за будь-яким з пп. 27-51, де фармацевтично прийнятне похідне є фармацевтично прийнятним сіллю.

53. Сполука за будь-яким з пп. 27-52, де фармацевтично прийнятне похідне є HCl-сіллю, натрієвою сіллю і калієвою сіллю.

54. Композиція, що містить ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 1-26 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

55. Композиція, що містить ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 27-53 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

56. Спосіб модулювання функції ORL-1 рецептора у клітині, в якому здійснюють контактування клітини, здатної експресувати ORL-1 рецептор, з ефективною кількістю сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 1-26.

57. Спосіб за п. 56, де сполука або фармацевтично прийнятне похідне сполуки діє як агоніст по відношенню до ORL-1 рецептора, як частковий агоніст по відношенню до ORL-1 рецептора або як антагоніст по відношенню до ORL-1 рецептора.

58. Спосіб модулювання функції ORL-1 рецептора у клітині, в якому здійснюють контактування клітини, здатної експресувати ORL-1 рецептор, з ефективною кількістю сполуки або фармацевтично

прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 27-53.

59. Спосіб за п. 58, де сполука або фармацевтично прийнятне похідне сполуки діє як агоніст по відношенню до ORL-1 рецептора, як частковий агоніст по відношенню до ORL-1 рецептора або як антагоніст по відношенню до ORL-1 рецептора.

60. Спосіб лікування болю або розладу пам'яті, ожиріння, запору, депресії, деменції, Паркінсонізму, тривоги, кашлю, діареї, високого кров'яного тиску, епілепсії, анорексії/кахексії, нетримання сечі або наркотичної залежності у тварини, що включає призначення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 1-26.

61. Спосіб лікування болю або розладу пам'яті, ожиріння, запору, депресії, деменції, Паркінсонізму, тривоги, кашлю, діареї, високого кров'яного тиску, епілепсії, анорексії/кахексії, нетримання сечі або наркотичної залежності у тварини, що включає призначення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 27-53.

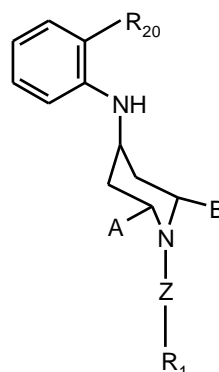
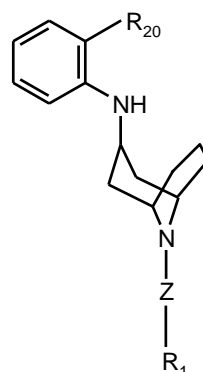
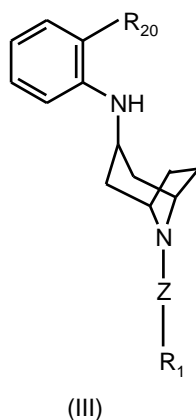
62. Набір, який містить контейнер, що містить ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 1-26.

63. Набір, який містить контейнер, що містить ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 27-53.

64. Спосіб одержання композиції, в якому здійснюють стадію змішування сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 1-26 і фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта.

65. Спосіб одержання композиції, в якому здійснюють стадію змішування сполуки або фармацевтично прийнятного похідного сполуки згідно з будь-яким із пунктів 27-53 і фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта.

66. Сполука згідно з Формулою (III), (IV) або (V):



або її фармацевтично прийнятне похідне, де:

C₂- або C₃-місток місткованого піперидинового кільця сполук Формули (III) і (IV) може бути незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з -ОН, -(C₁-C₄)алкілу, -гало і -C(гало)₃,

A і B Формули (V) незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃ або -C(=O)N(T)₁(T₂); або

(b) -(C₃-C₁₂)циклоалкілу, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу або -(C₁-C₆)алкокси, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з -ОН, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉ і -(5- або 6-членного)гетероциклу, або 1, 2 або 3 незалежно вибраними -гало;

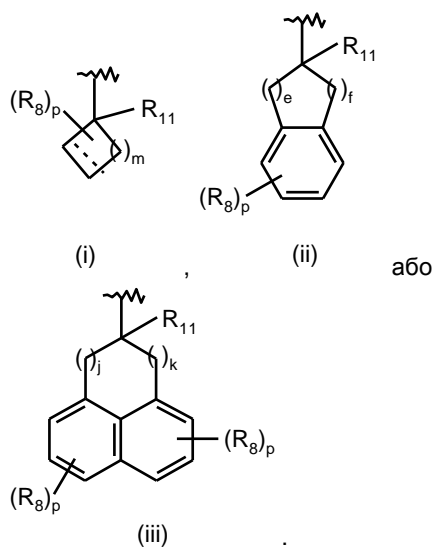
Z являє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл, необов'язково заміщений R₁]_h-, де h дорівнює 0 або 1; або -[(C₁-C₁₀)алкеніл, необов'язково заміщений R₁] або -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-;

кожен Y незалежно вибирають з O або S,

R₁ вибирають з

(a) -(C₁-C₁₀)алкілу, -(C₂-C₁₀)алкенілу, -(C₂-C₁₀)алкінілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -(від 7-до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

(b)



або

-Z-R₁ являє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁ або -тетразолілом; або -Z-R₁ являє собою -(C₁-C₄)алкіл, заміщений тетразолілом;

кожний R₆ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу або -(C₃-C₇)циклоалкілу, або дві R₆ групи, приєднані до одного й того ж атома азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-членного кільця необов'язково замінений O, S або N(T₃);

кожний R₈ незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(5- або 6-членного)гетероарилу, -фенілу, -(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, =O, =S, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -N((C₁-C₆)алкіл-C(=O)OR₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉ або -S(=O)₂R₉;

кожний R₉ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -OH, -гало, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

крім того, якщо Z являє собою -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -

(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R₁₂ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

R₂₀ вибирають з NO₂ або NH₂,

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що 2 ≤ (e+f) ≤ 5;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що 1 ≤ (j+k) ≤ 4;

кожний p дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4;

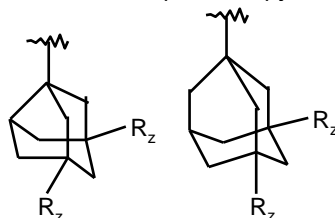
кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно являє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами, і в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃, незалежно замінений O, S або N(R₆), або T₁ і T₂ можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільця незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або N(R₆);

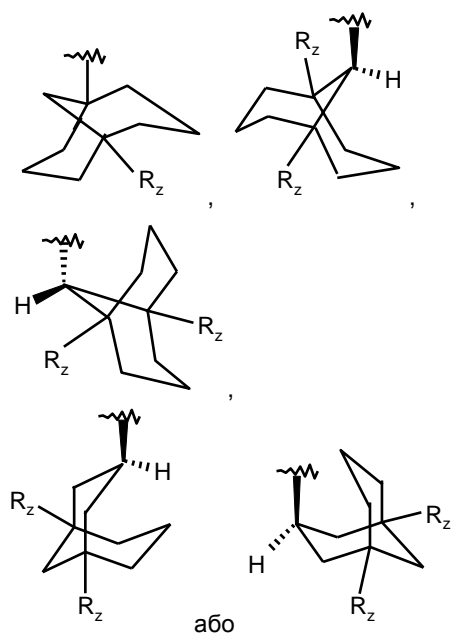
кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

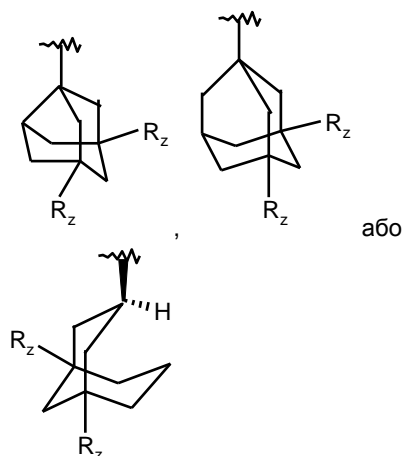
67. Сполука за п. 66, де h дорівнює 0 і R₁ являє собою -(C₁-C₁₀)алкіл, -(C₂-C₁₀)алкеніл, -(C₂-C₁₀)алкініл, -(C₃-C₁₄)циклоалкіл, -(C₃-C₁₄)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл або -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами, і переважно R₁ являє собою -(C₃-C₁₄)циклоалкіл, -(C₃-C₁₄)циклоалкеніл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл або -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами.

68. Сполука за будь-яким з пп. 66 і 67, де h дорівнює 0 і R₁ вибирають з групи, що складається з:

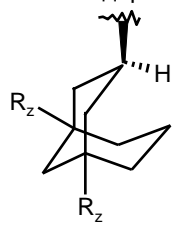




де кожний R_z незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_z незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і де більш переважно h дорівнює 0 і R_1 вибирають з групи, що складається з:



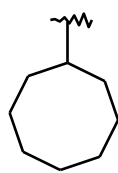
де кожний R_z незалежно вибирають з $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу, $-OH$ і $-CN$ і переважно кожний R_z незалежно вибирають з $-H$ і $-CH_3$, і навіть більш переважно h дорівнює 0 і R_1 означає:



де кожний R_z означає $-H$.

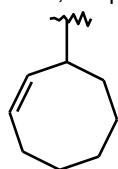
69. Сполука за будь-яким з пп. 66 або 67, де $-Z-R_1$ вибирають з:

(а) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, де переважно $-Z-R_1$ є циклооктилом, циклононілом, циклодецилом, циклоундецилом або циклододецилом; і переважно є

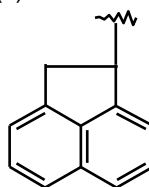


або

(b) (C_5-C_{12}) циклоалкенілу, де переважно $-Z-R_1$ є циклогексенілом, циклогептенілом або циклооктенілом; і переважно є



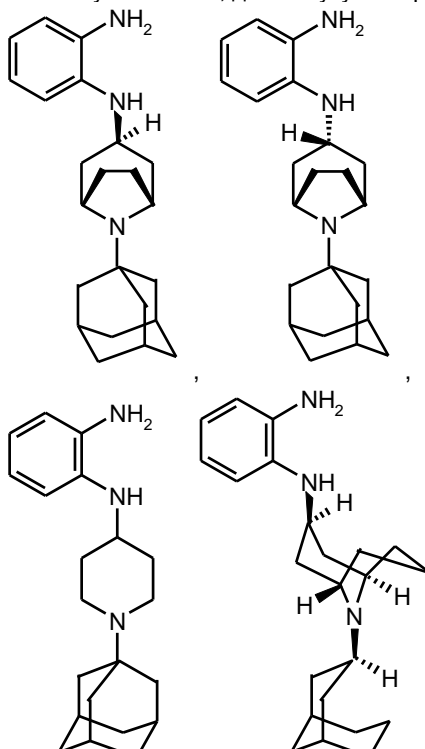
(c)

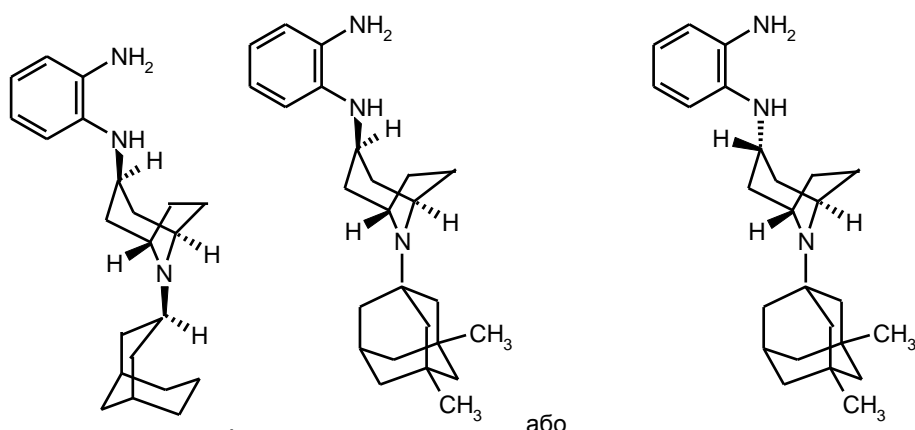


; або

(d) (C_6-C_{12}) циклоалкілу, необов'язково заміщеного одним $-(C_1-C_4)$ алкілом, і переважно $-Z-R_1$ є циклоундецилом.

70. Сполука за п. 66, де сполуку вибирають з:





1. Галузь винаходу

Винахід стосується заміщених хіноксаліном піперидинових сполук, композицій, що містять ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, і способів лікування або попередження стану такого як біль, що включають призначення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки.

2. Передумови створення винаходу

Хронічний біль є основним фактором непрацездатності та причиною сильного страждання. Успішне лікування гострого і хронічного болю за допомогою опіоїдних анальгетиків, що є переважними лікарськими препаратами для здійснення цього, є головною задачею лікаря.

До останнього часу, були визначені три основних класи опіоїдних рецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС), при цьому кожний з класів має підтипи рецепторів. Ці класи рецепторів відомі як μ , κ і δ . Оскільки опіати мають високу спорідненість для цих рецепторів, в той же час не є ендogenousними організму, були проведені дослідження для ідентифікування і виділення ендogenousних лігандів до цих рецепторів. Ці ліганди були ідентифіковані як ендорфіни, динорфіни та енкефаліни, відповідно.

Недавні дослідження привели до ідентифікації кДНК, що кодує опіоїдний рецептор, подібний до (ORL-1) рецептора з високим ступенем гомології, порівняно з відомими класами рецепторів. ORL-1 рецептор був класифікований як опіоїдний рецептор, засновуючись тільки на структурному підґрунті, оскільки рецептор не проявляв фармакологічної гомології. Вперше було продемонстровано, що неселективні ліганди, що мають високу спорідненість для μ , κ і δ рецепторів, мали низьку спорідненість для ORL-1 рецептора. Ця властивість, разом з тим фактом, що ендogenousний ліганд ще не був відкритий, привела до терміну "орфановий рецептор".

Подальші дослідження привели до виділення і структури ендogenousного ліганда ORL-1 рецептора (тобто, ноцицептину; також відомому як орфанін FQ (OFQ)). Цей ліганд є сімнадцяти-

амінокислотним пептидом подібним за структурою до членів родини опіоїдних пептидів.

Відкриття ORL-1 рецептора надало перспективи у відкритті лікарських препаратів для новітніх сполук, що можуть призначатися для контролю болю або інших синдромів, модульованих цим рецептором.

Міжнародна РСТ Публікація № WO 99/46260 A1 описує похідні хіноксалінону як інгібітори протекінази C.

Міжнародна РСТ Публікація № WO 99/50254 A1 описує похідні хіноксалінону як інгібітори серинпротеази.

Міжнародна РСТ Публікація № WO 01/90102 A2 описує 6-гетероцикл-3-оксо-3,4-дигідрохіноксаліни для використання як гербіцидів.

Міжнародна РСТ Публікація № WO 2005/028451 A1 описує похідні тетрагідрохіноксаліну для використання як агоністів M2 рецептора ацетилхоліну.

Міжнародна РСТ Публікація № WO 2003/062234 A1 описує похідні хіноксаліну для використання у лікуванні захворювань, в яких задіяна полі(AOP-рибоза)полімераза (PARP).

Опублікована патентна заявка США № US 2005/0256000 автора Schaper et al. описує похідні хіноксалін-2-ону для використання як сафенерів для рослин.

Згадування будь-якого посилання у Розділі 2 даної заявки не повинно тлумачитися як визнання, що таке посилання є рівнем техніки для представленої заявки.

3. Стислий опис винаходу

Об'єктом винаходу є забезпечення нових сполук, що проявляють спорідненість до ORL-1 рецептора.

У визначених втіленнях винаходу такі нові сполуки проявляють агоністичну активність по відношенню до ORL-1 рецептора.

У визначених втіленнях винаходу такі нові сполуки проявляють часткову агоністичну активність по відношенню до ORL-1 рецептора.

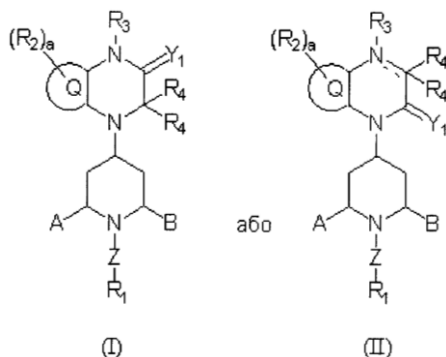
У визначених інших втіленнях винаходу такі нові сполуки проявляють антагоністичну активність по відношенню до ORL-1 рецептора.

У визначених втіленнях винаходу такі нові сполуки проявляють спорідненість до ORL-1 рецептора і також до одного або більше μ , κ або δ рецепторів. У конкретному втіленні, нова сполука винаходу проявляє спорідненість до обох, ORL-1 рецептора і μ рецептора. В іншому втіленні, нова сполука винаходу діє як агоніст ORL-1 рецептора і як агоніст μ рецептора. В іншому втіленні, нова сполука винаходу діє як частковий агоніст ORL-1 рецептора і як агоніст μ рецептора. В іншому втіленні, нова сполука винаходу діє як частковий агоніст ORL-1 рецептора і як антагоніст μ рецептора. В іншому втіленні, нова сполука винаходу діє як антагоніст ORL-1 рецептора і як агоніст μ рецептора.

Визначені нові сполуки винаходу можуть використовуватися для лікування тварини, що страждає від хронічного або гострого болю.

Ще одним об'єктом винаходу є забезпечення способів лікування хронічного і гострого болю у тварини за допомогою призначення однієї або більше заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, згідно з винаходом, тварині, яка потребує такого лікування. У визначених втіленнях, такі нові заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки ефективно лікують хронічний або гострий біль у тварини, в той же час, проявляючи незначні або знижені побічні ефекти порівняно з сполуками, що були доступні раніше.

Винахід охоплює сполуки Формули (I) і Формули (II):



і їх фармацевтично прийнятні похідні, де:

Y_1 означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R_2 незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -O(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃ або -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); або

(b) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

а дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, означає присутність або відсутність зв'язку, і коли ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R_3 і один з R_4 відсутні;

R_3 вибирають з:

(a) -H; або

(b) -(C₁-C₄)алкілу, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂; або

(c) -(C₃-C₇)циклоалкілу, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з -OH, -(C₁-C₄)алкілу, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R_4 незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN, або -NO₂; або

(c) -X, -CH₂X, -CH₂CH₂X, -(C₁-C₆)алкіл-X, -(5- або 6-членного)гетероцикл-X, -(5- або 6-членного)гетероцикл-(C₁-C₆)алкіл-X або -(5- або 6-членного)гетероцикл-(C₁-C₆)алкіл-R₈; або

(d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)CH₂CH₂N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X або -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; або

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)X, -N(R₉)CH₂CH₂N(T₁)(T₂), -N(R₉)CH₂C(=Y)X, -N((C₁-C₆)алкіл-C(=O)OR₉)₂, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=Y)T₃, -N(T₃)C(=Y)YT₃, -N(T₃)C(=Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃ або -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); або

(f) -YH, -CH₂YH, -CH₂CH₂YH, -YX або -YT₃; або

(g) -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -S(=O)X або -S(=O)₂X;

X представляє собою:

(a) -H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(5- або 6-членний)гетероцикл або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(b) -феніл, -бензил, -нафталеніл, -(C₁₄)арил, -(C₁-C₆)алкіл-(5- або 6-членний)гетероарил або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S;

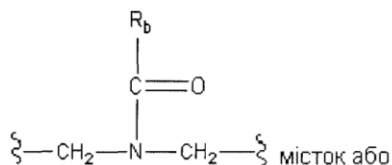
A і B незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃ або -C(=O)N(T₁)(T₂); або

(b) -(C₃-C₁₂)циклоалкілу, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу або -(C₁-C₆)алкокси, кожний з яких є незаміщеним

або заміщеним 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉ і -(5- або 6-членного)гетероциклу або 1, 2 або 3 незалежно вибраними -гало; або

(с) А-В можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 замісниками незалежно вибра-



де 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до А-В містка;

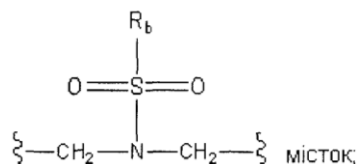
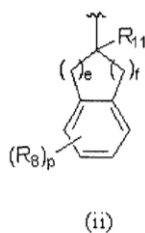
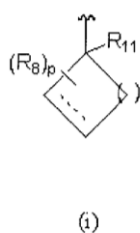
R_a вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -(CH₂)-C(=O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c або -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;

R_b вибирають з:

(а) -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₇)циклоалкілу або -N(R_c)-(від 3- до 7-членного)гетероциклу; або

(б) -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами; або

(с) -N(R_c)-фенілу, -N(R_c)-нафталенту, -N(R_c)-(C₁₄)арилу або -N(R_c)-(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;



кожний R_c незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

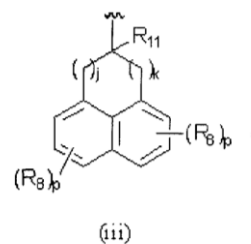
Z представляє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл, необов'язково заміщений R₁]_h-, де h дорівнює 0 або 1; [(C₂-C₁₀)алкеніл, необов'язково заміщений R₁]; або -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-;

кожний R₁ незалежно вибирають з:

(а) -H, -гало, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁ або -C(=O)CN; або

(б) -(C₁-C₁₀)алкілу, -(C₂-C₁₀)алкенілу, -(C₂-C₁₀)алкінілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

(с)



або

(d) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R₇ групою; або

-Z-R₁ представляє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁ або -тетразоліом; або

-Z-R₁ представляє собою -(C₁-C₄)алкіл заміщений тетразоліом;

кожний R₆ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу або -(C₃-C₇)циклоалкілу, або дві R₆ групи, приєднані до одного й того ж атому азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, в якому кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5-

до 8-членного кільця необов'язково заміщений O, S або N(T₃);

кожний R₇ незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -OR₉, -SR₉, -C(гало)_{3i}, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₈, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉ або -S(=O)₂R₉;

кожний R₈ незалежно вибирають з -(C₁-C₄₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(5- або 6-членного)гетероарилу, -фенілу, -(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, =O, =S, -гало, -N₃, -NO₂, -

CH=N(R₉), -NR₉(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)-C(=O)OR₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉ або -S(=O)₂R₉;

кожний R₉ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -(від 5- до 10-членного)гетероарилу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -OH, -гало, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

або ж, коли Z представляє собою -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R₁₂ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що 2 ≤ (e+f) ≤ 5;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що 1 ≤ (j+k) ≤ 4;

кожний p дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, або 4;

кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно представляє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃ незалежно замінений O, S або N(R₆), або T₁ і T₂ можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільця незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або N(R₆);

кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

Сполука Формули (I) або Формули (II) або її фармацевтично прийнятне похідне ("заміщена хіноксаліном піперидинова сполука") є придатним

для використання, тобто, як анальгетик, протизапальний агент, діуретик, анестетик, нейропротективний агент, протигіпертизивний засіб, анксиолітик, агент для регулювання апетиту, регулятор слуху, засіб проти кашлю, протиастматичний засіб, модулятор рухомої активності, модулятор здатності до навчання і пам'яті, регулятор вивільнення нейротрансмітерів, регулятор вивільнення гормону, модулятор функції нирок, антидепресант, агент для лікування втрати пам'яті через хворобу Альцгеймера і/або інших деменцій, протиепілептичний засіб, протисудомний засіб, агент для лікування синдрому відміни вживання алкоголю, агент для лікування синдрому відміни наркотиків при наркотичній залежності, агент для регулювання водного балансу, агент для регулювання виділення натрію і/або агент для контролю розладу(дів) артеріального тиску.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука є придатною для використання для лікування і/або попередження болю, тривоги, кашлю, діареї, високого кров'яного тиску, епілепсії, анорексії/кахексії, нетримання сечі, наркотичної залежності, розладу пам'яті, ожиріння, запору, депресії, деменції або Паркінсонізму (кожний з розладів представляє собою "Стан") у тварини.

Винахід також стосується композицій, що містять ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. Композиції є придатними для лікування або попередження Стану у тварини.

Крім того, винахід стосується способів лікування Стану, що включають призначення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки.

Крім того, винахід стосується способів попередження Стану, що включають призначення тварині, яка цього потребує, ефективної кількості заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки.

Крім того, винахід стосується застосування заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, наприклад, Формул (I) і/або (II), для виробництва медикаменту корисного для лікування Стану.

Крім того, винахід стосується застосування заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, наприклад, Формул (I) і/або (II), для виробництва медикаменту корисного для попередження Стану.

Крім того, винахід також стосується способів інгібування функції ORL-1 рецептора у клітині, що включають контактування клітини, здатної експресувати ORL-1 рецептор, з кількістю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що інгібує функцію ORL-1 рецептора.

Крім того, винахід також стосується способів активації функції ORL-1 рецептора у клітині, що включають контактування клітини, здатної експресувати ORL-1 рецептор, з кількістю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що активує функцію ORL-1 рецептора.

Крім того, винахід також стосується способів одержання композиції, що включають стадію змішування заміщеної хіноксаліном піперидино-

вої сполуки і фармацевтично прийняттого носія або ексціпієнта.

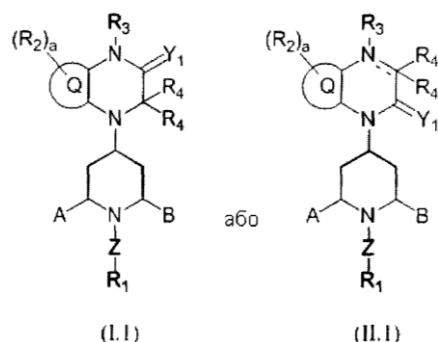
Крім того, винахід також стосується набору, який складається з контейнера, що містить ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки.

Винахід також забезпечує новітні проміжні сполуки для використання у одержанні заміщених хіноксаліном піперидинових сполук.

Винахід може бути зрозумілим більш повно завдяки посиланню до наступного детального опису і ілюстративних прикладів, які наведені як приклади, не обмежуючи втілень винаходу. Інші об'єкти і переваги винаходу будуть виявлені з наступного його детального опису.

4. Детальний опис винаходу

Винахід охоплює сполуки Формули (I.1) і Формули (II.1):



або їх фармацевтично прийнятні похідні, де:

Y₁ означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

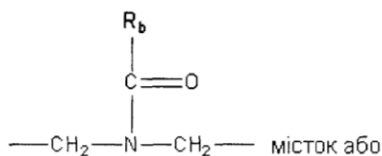
кожний R₂ незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₃H, -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(O)T₃, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃ або -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); або

(b) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R₈ групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R₇ групами;

а дорівнює цілому числу вибраному з 0-2;



пунктирна лінія у приконденсованому піперазиновому кільці означає присутність або відсутність зв'язку, і коли ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R₃ і один з R₄ відсутні;

R₃ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу, який незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

кожний R₄ незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN, або -NO₂; або

(c) -X, -CH₂X або -CH₂CH₂X; або

(d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -C(Y)T₃, -C(Y)YX, -C(Y)YT₃, -C(Y)N(T₁)(T₂), -C(Y)N(R₉)CN, -C(Y)N(R₉)X, -C(Y)N(R₉)YH, -C(Y)N(R₉)YX, -C(Y)N(R₉)YCH₂X, -C(Y)N(R₉)YCH₂CH₂X або -C(Y)N(R₉)S(O)₂T₃; або

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(Y)T₃, -N(T₃)C(Y)YT₃, -N(T₃)C(Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃ або -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); або

(f) -YH, -CH₂YH, -CH₂CH₂YH, -YX або -YT₃; або

(g) -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₂N(T₁)(T₂), -S(O)X або -S(O)₂X;

X представляє собою:

(a) -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкеніл, -(5- або 6-членний)гетероцикл або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R₈ групами; або

(b) -феніл, -нафталеніл, -(C₁₄)арил або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 R₇ групами;

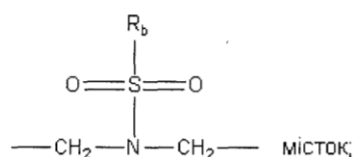
кожний Y незалежно вибирають з O або S;

A і B незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -(C₃-C₁₂)циклоалкілу, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу або -(C₂-C₆)алкінілу, де кожний з -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу або -(C₂-C₆)алкінілу є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками вибраними з -OH, -S(O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(O)R₉ і -(5- або 6-членного)гетероциклу або з 1-3 незалежно вибраних -гало; або

(b) A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток, який є незаміщеним або необов'язково заміщеним 1-3 -OH, або необов'язково містить -HC=CH- в межах (C₂-C₆)містка; або

(c) A-B можуть разом утворювати -CH₂-N(R_a)-CH₂- місток,



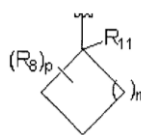
R_a вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)₂-C(O)-OR_c, -(CH₂)₂-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, R_c або -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

R_b вибирають з:

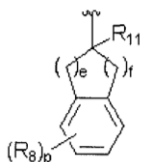
(а) -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₇)циклоалкілу або -N(R_c)-(від 3- до 7-членного)гетероциклу; або

(б) -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R_7 групами; або

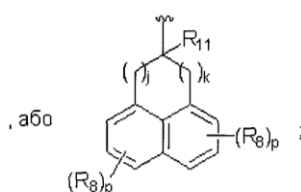
(с) -N(R_c)-фенілу, -N(R_c)-нафталенілу, -N(R_c)-(C₁₄)арилу або -N(R_c)-(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R_7 групами;



(i)



(ii)



(iii)

або

(с) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_7 групою; або

-Z- R_1 представляє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN, -C(O)N(R₆)₂, -C(O)OV₁ або -тетразолілом; або

-Z- R_1 представляє собою -(C₁-C₄)алкіл, заміщений тетразолілом;

кожний R_6 незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу або -(C₃-C₇)циклоалкілу, або двох R_6 груп, приєднаних до одного й того ж атому азоту, може утворювати від 5- до 8-членного кільце, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, в якому один з кільцевих атомів вуглецю необов'язково замінений O, S або N(T₃);

кожний R_7 незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, або -S(O)₂R₉;

кожний R_3 незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, =O, =S, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉ або -S(O)₂R₉;

кожний R_9 незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -

кожний R_c незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

Z представляє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл]ц-, де h дорівнює 0 або 1; або -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-;

R_1 вибирають з:

(а) -H, -гало, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)OV₁ або -C(O)CN; або

(б) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_8 групою, або

бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, R_{11} вибирають з -H, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂, або -(C₁-C₄)алкілу, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, R_{11} вибирають з -H, -OH, -гало, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂, або -(C₁-C₄)алкілу, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

кожний R_{12} незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

m дорівнює цілому числу вибраному з 1-7;

e і f незалежно дорівнюють цілому числу, вибраному з 0-5, за умови, що 2≤(e+f)≤5;

j і k незалежно дорівнюють цілому числу, вибраному з 0-4 за умови, що 1≤(j+k)≤4;

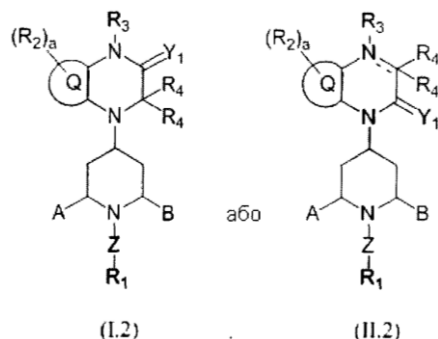
кожний p незалежно дорівнює 0 або 1;

кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно представляє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 R_8 групами i, необов'язково, в яких будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃, незалежно замінений O, S або N(R₆) або T₁ і T₂ разом можуть утворювати від 5- до 8-членного кільце, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільце незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 R_8 групами i, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці, незалежно замінений O, S або N(R₆);

кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; i

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

Винахід охоплює сполуки Формули (I.2) і Формули (II.2):



або їх фармацевтично прийнятні похідні, де:

Y₁ означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R₂ незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(O)T₃, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₃H, -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)₂N(T₁)(T₂), -(T₁)(T₂), -N(T₃)C(O)T₃, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃ або -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); або

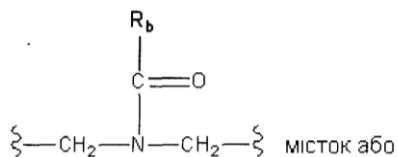
(b) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(5- або 6-членного)гетероцикл або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;

a дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у приконденсованому піперазині означає присутність або відсутність зв'язку, і якщо ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R₃ і один з R₄ відсутні;

R₃ вибирають з -H, -(C₁-C₄)алкілу, який незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉, або -C(O)N(R₆)₂, або -(C₃-C₇)циклоалкілу, що незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними -OH, -(C₁-C₄)алкілу, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;



де піперазинове кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до A-B містка;

кожний R₄ незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN, або -NO₂; або

(c) -X, -CH₂X або -CH₂CH₂X; або

(d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -C(Y)T₃, -C(Y)YX, -C(Y)YT₃, -C(Y)N(T₁)(T₂), -C(Y)N(R₉)CN, -C(Y)N(R₉)X, -C(Y)N(R₉)YH, -C(Y)N(R₉)YX, -C(Y)N(R₉)YCH₂X, -C(Y)N(R₉)YCH₂CH₂X або -C(Y)N(R₉)S(O)₂T₃; або

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(Y)T₃, -N(T₃)C(Y)YT₃, -N(T₃)C(Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(O)₂T₃ або -N(T₃)S(O)₂N(T₁)(T₂); або

(f) -YH, -CH₂YH, -CH₂CH₂YH, -YX або -YT₃; або

(g) -S(O)T₃, -S(O)₂T₃, -S(O)N(T₁)(T₂), -S(O)₂N(T₁)(T₂), -S(O)X або -S(O)₂X;

X представляє собою:

(a) -H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкеніл, -(5- або 6-членний)гетероцикл або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

(b) -феніл, -нафталеніл, -(C₁₄)арил або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S;

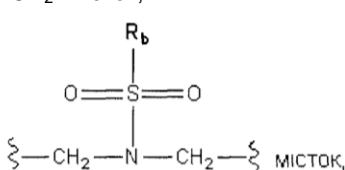
A і B незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, -C(O)OT₃, -C(O)N(T₁)(T₂), -(C₃-C₁₂)циклоалкілу, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу або -(C₁-C₆)алкокси, кожний з яких -(C₃-C₁₂)циклоалкіл, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл або -(C₂-C₆)алкініл, незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з -OH, -S(O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(O)R₉ і -(5- або 6-членного)гетероциклу або 1, 2 або 3 незалежно вибраними -гало; або

(b) A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH групами, і де місток необов'язково містить -HC=CH- в межах (C₂-C₆)містка; де піперазинове кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до A-B містка;

або

(c) A-B можуть разом утворювати -CH₂-N(R_a)-CH₂- місток,



R_a вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -

$(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_c)_2$, $\text{-(CH}_2)_2\text{-O-R}_c$, $\text{-(CH}_2)_2\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_c)_2$, R_c або $\text{-(CH}_2)_2\text{-N}(\text{R}_c)\text{S}(\text{O})_2\text{-R}_c$;

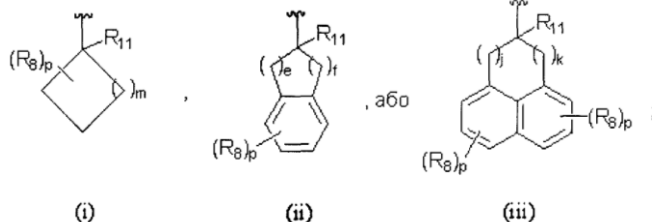
R_b вибирають з:

(а) -H , $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)циклоалкілу}$, $\text{-(від 3- до 7-членного)гетероциклу}$, $\text{-N}(\text{R}_c)_2$, $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)циклоалкілу}$ або $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-(від 3- до 7-членного)гетероциклу}$; або

(б) -фенілу , -нафталенілу або $\text{-(5- або 6-членного)гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами; або

(с) $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-фенілу}$, $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-нафталенілу}$, $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-(C}_{14}\text{)арилу}$ або $\text{-N}(\text{R}_c)\text{-(від 5- до 10-членного)гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний R_c незалежно вибирають з -H або $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілу}$;



(d) -фенілу , -нафталенілу , $\text{-(C}_{14}\text{)арилу}$ або $\text{-(від 5- до 10-членного)гетероарилу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_7 групою; або

-Z-R_1 представляє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN , $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{OV}_1$ або -тетразолілом ; або

-Z-R_1 представляє собою $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкіл}$ заміщений тетразолілом;

кожний R_6 незалежно вибирають з -H , $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкілу}$ або $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)циклоалкілу}$, або дві R_6 групи, приєднані до одного й того ж атому азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-членного кільця необов'язково замінений O , S або $\text{N}(\text{T}_3)$;

кожний R_7 незалежно вибирають з $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкенілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкінілу}$, -OR_9 , -SR_9 , $\text{-C}(\text{гало})_3$, $\text{-CH}(\text{гало})_2$, $\text{-CH}_2(\text{гало})$, -CN , -гало , -N_3 , -NO_2 , $\text{-CH=N}(\text{R}_9)$, $\text{-N}(\text{R}_9)_2$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $\text{-C}(\text{O})\text{R}_9$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$, $\text{-OC}(\text{O})\text{R}_9$, $\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $\text{-S}(\text{O})\text{R}_9$, або $\text{-S}(\text{O})_2\text{R}_9$;

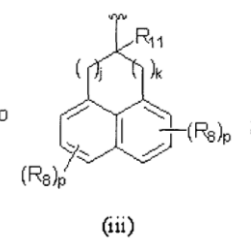
кожний R_8 незалежно вибирають з $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкенілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкінілу}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)алкілCOOR}_9$, -OR_9 , -SR_9 , $\text{-C}(\text{гало})_3$, $\text{-CH}(\text{гало})_2$, $\text{-CH}_2(\text{гало})$, -CN , =O , =S , -гало , -N_3 , -NO_2 , $\text{-CH=N}(\text{R}_9)$, $\text{-N}(\text{R}_9)(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкілCOOR}_9$, $\text{-N}(\text{R}_9)_2$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $\text{-C}(\text{O})\text{R}_9$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$, $\text{-OC}(\text{O})\text{R}_9$, $\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{T}_1)(\text{T}_2)$, $\text{-OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $\text{-S}(\text{O})\text{R}_9$, або $\text{-S}(\text{O})_2\text{R}_9$;

Z представляє собою $\text{-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)алкіл}$, необов'язково заміщений R_{11} , де h дорівнює 0 або 1; або $\text{-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)алкіл-NR}_6\text{C(=Y)-}$;

кожний R_1 незалежно вибирають з:

(а) -H , -гало , -CN , -OH , $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, -NO_2 , $\text{-N}(\text{R}_6)_2$, $\text{-S}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{OV}_1$ або $\text{-C}(\text{O})\text{CN}$; або

(б) $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкенілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкінілу}$, $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{)циклоалкокси}$, $\text{-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)біциклоалкілу}$, $\text{-(C}_8\text{-C}_{20}\text{)трициклоалкілу}$, $\text{-(C}_5\text{-C}_{10}\text{)циклоалкенілу}$, $\text{-(C}_7\text{-C}_{14}\text{)біциклоалкенілу}$, $\text{-(C}_8\text{-C}_{20}\text{)трициклоалкенілу}$, $\text{-(від 3- до 7-членного)гетероцикл}$, $\text{-(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу}$, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або



кожний R_9 незалежно вибирають з -H , $\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкенілу}$, $\text{-(C}_2\text{-C}_6\text{)алкінілу}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)циклоалкілу}$, $\text{-(C}_5\text{-C}_8\text{)циклоалкенілу}$, -фенілу , -бензилу , $\text{-(від 3- до 6-членного)гетероциклу}$, $\text{-C}(\text{гало})_3$, $\text{-CH}(\text{гало})_2$ або $\text{-CH}_2(\text{гало})$;

якщо h дорівнює 0, тоді R_{11} може бути вибраний з -H , $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$, або R_{11} може бути $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілом}$, який незаміщений або заміщений -OH , $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкокси}$, $\text{-N}(\text{R}_6)_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$;

якщо h дорівнює 1, тоді R_{11} може бути вибраний з -H , -OH , -гало , $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$, або R_{11} може бути $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілом}$, який незаміщений або заміщений -OH , $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкокси}$, $\text{-N}(\text{R}_6)_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$;

крім того, якщо Z представляє собою $\text{-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)алкіл-NR}_6\text{C(=Y)-}$, тоді R_{11} може бути вибраний з -H , $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$, або R_{11} може бути $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілом}$, який незаміщений або заміщений -OH , $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкокси}$, $\text{-N}(\text{R}_6)_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{OR}_9$ або $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_6)_2$;

кожний R_{12} незалежно вибирають з -H або $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)алкілу}$;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що $2 \leq (e+f) \leq 5$;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що $1 \leq (j+k) \leq 4$;

кожний p дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0 або 1;

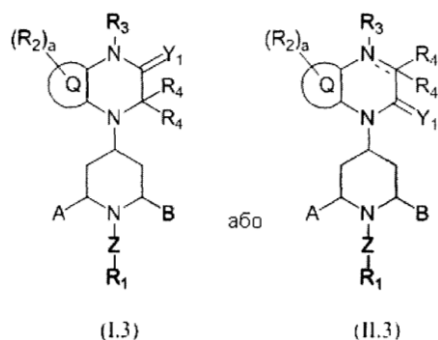
кожний T_1 , T_2 і T_3 незалежно представляє собою -H або $\text{-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)алкіл}$, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8

групами і, в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю $-(C_1-C_{10})$ алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T_1 , T_2 або T_3 , незалежно замінений O, S або $N(R_6)$, або T_1 і T_2 можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T_1 і T_2 , згадане від 5- до 8-членного кільця незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або $N(R_6)$;

кожний V_1 незалежно вибирають з -H, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

Винахід охоплює сполуки Формули (I.3) і Формули (II.3):



або їх фармацевтично прийнятні похідні, де:

Y_1 означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R_2 незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(O)T_3$, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_3H$, $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(O)T_3$, $-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$ або $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; або

(b) $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкенілу, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкенілу, $-(5- або 6-членного)$ гетероциклу або $-(від 7- до 10-членного)$ біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, $-(C_{14})$ арилу або $-(5- або 6-членного)$ гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

а дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у приконденсованому піперазиновому кільці означає присутність або відсутність зв'язку, і якщо ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R_3 і один з R_4 відсутні;

R_3 вибирають з -H, $-(C_1-C_4)$ алкілу, який незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними -OH, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, або $-C(O)N(R_6)_2$, або $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, що незаміщений або заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними -OH, $-(C_1-C_4)$ алкіл, $-(C_1-C_4)$ алкокси, $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$ або $-C(O)N(R_6)_2$;

кожний R_4 незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN або $-NO_2$; або

(c) -X, $-CH_2X$ або $-CH_2CH_2X$; або

(d) $-C(Y)CN$, $-C(Y)X$, $-C(Y)T_3$, $-C(Y)YX$, $-C(Y)YT_3$, $-C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(Y)N(R_9)CN$, $-C(Y)N(R_9)X$, $-C(Y)N(R_9)YH$, $-C(Y)N(R_9)YX$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$ або $-C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$; або

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)CH_2X$, $-N(R_9)CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(Y)T_3$, $-N(T_3)C(Y)YT_3$, $-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$ або $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; або

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$ або $-YT_3$; або

(g) $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(O)X$ або $-S(O)_2X$;

X представляє собою:

(a) -H, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл, $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл, $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніл, $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкеніл, $-(5- або 6-членного)$ гетероциклу або $-(від 7- до 10-членного)$ біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

(b) -феніл, -нафталеніл, $-(C_{14})$ арил або $-(5- або 6-членного)$ гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S;

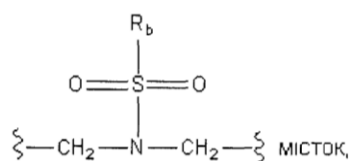
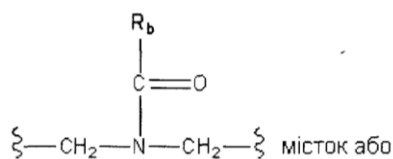
A і B незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкілу, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкокси, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу або $-(C_1-C_6)$ алкокси, кожний з яких $-(C_3-C_{12})$ циклоалкіл, $-(C_3-C_{12})$ циклоалкокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл або $-(C_2-C_6)$ алкініл незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з -OH, $-S(O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(O)R_9$ і $-(5- або 6-членного)$ гетероциклу або 1, 2 або 3 незалежно вибраними -гало; або

(b) A-B можуть разом утворювати (C_2-C_6) місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 -OH групами, і де місток необов'язково містить $-HC=CH-$ або $-O-$ в межах (C_2-C_6) містка; де піперазинове кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до A-B містка;

або

(c) A-B можуть разом утворювати $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ місток,



де піперазинове кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до А-В містка;

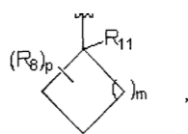
R_a вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -CH₂-C(O)-R_c, -(CH₂)-C(O)-OR_c, -(CH₂)-C(O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(O)₂-N(R_c)₂, R_c або -(CH₂)₂-N(R_c)S(O)₂-R_c;

R_b вибирають з:

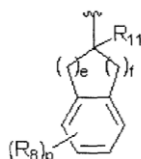
(а) -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, - (від 3- до 7-членного)гетероциклу, -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₇)циклоалкілу або -N(R_c)-(від 3- до 7-членного)гетероциклу; або

(б) -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами; або

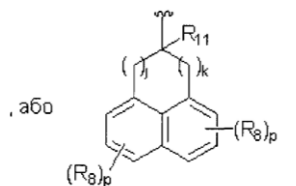
(с) -N(R_c)-фенілу, -N(R_c)-нафталенілу, -N(R_c)-(C₁₄)арилу або -N(R_c)-(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або



(i)



(ii)



(iii)

або

(d) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або - (від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R_7 групою; або

-Z-R₁ представляє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN, -C(O)N(R₆)₂, -C(O)OV₁ або -тетразолілом; або

-Z-R₁ представляє собою -(C₁-C₄)алкіл заміщений тетразолілом;

кожний R_6 незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу або -(C₃-C₇)циклоалкілу, або дві R_6 групи, приєднані до одного й того ж атому азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-членного кільця необов'язково замінений O, S або N(T₃);

кожний R_7 незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(R₉)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, або -S(O)₂R₉;

ним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_7 групами;

кожний R_c незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

Z представляє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл необов'язково заміщений R₁]_h-, де h дорівнює 0 або 1; або -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-;

кожний R_1 незалежно вибирають з:

(а) -H, -гало, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)OV₁ або -C(O)CN; або

(б) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, - (від 3- до 7-членного)гетероциклу, -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами; або

кожний R_8 незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкілCOOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, =O, =S, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)(C₁-C₆)алкілCOOR₉-N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(O)R₁₂, -N(R₉)S(O)₂R₁₂, -N(R₉)C(O)R₁₂, -N(T₃)C(O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(O)R₉, -C(O)N(T₁)(T₂), -C(O)OR₉, -OC(O)R₉, -OC(O)N(T₁)(T₂), -OC(O)OR₉, -S(O)R₉, або -S(O)₂R₉;

кожний R_9 незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, тоді R_{11} може бути вибраний з -H, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂, або R_{11} може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, тоді R_{11} може бути вибраний з -H, -OH, -гало, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂, або R_{11} може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

крім того, якщо Z представляє собою -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-, тоді R_{11} може бути вибраний

з -H, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(O)OR₉ або -C(O)N(R₆)₂;

кожний R₁₂ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що 2 ≤ (e+f) ≤ 5;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що 1 ≤ (j+k) ≤ 4;

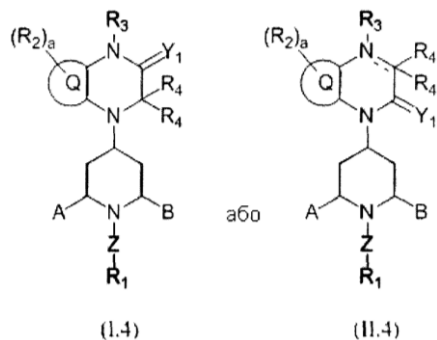
кожний r дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0 або 1;

кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно представляє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃, незалежно замінений O, S або N(R₆), або T₁ і T₂ можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільця незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або N(R₆);

кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

Винахід охоплює сполуки Формули (I.4) і Формули (II.4):



або їх фармацевтично прийнятні похідні, де:

Y₁ означає O або S;

Q вибирають з конденсованого бензольного кільця або (5- або 6-членного)гетероарилу;

кожний R₂ незалежно вибирають з:

(a) -гало, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₃H, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃ або -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); або

(b) -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -

(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

(c) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;

a дорівнює цілому числу, що вибирають з 0, 1 або 2;

пунктирна лінія у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи означає присутність або відсутність зв'язку, і якщо ця пунктирна лінія означає присутність зв'язку, тоді R₃ і один з R₄ відсутні;

R₃ вибирають з:

(a) -H; або

(b) -(C₁-C₄)алкілу, який незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂; або

(c) -(C₃-C₇)циклоалкілу, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 групами незалежно вибраними з -OH, -(C₁-C₄)алкілу, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R₄ незалежно вибирають з:

(a) -H; або

(b) -гало, -CN, або -NO₂; або

(c) -X, -(C₁-C₆)алкіл-X, -(5- або 6-членного)гетероцикл-X або -(5- або 6-членного)гетероцикл-(C₁-C₆)алкіл-X; або

(d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T₃, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT₃, -C(=Y)N(T₁)(T₂), -C(=Y)N(R₉)CN, -C(=Y)N(R₉)X, -C(=Y)N(R₉)YH, -C(=Y)N(R₉)YX, -C(=Y)N(R₉)YCH₂X, -C(=Y)N(R₉)YCH₂CH₂X або -C(=Y)N(R₉)S(=O)₂T₃; або

(e) -N(R₉)X, -N(R₉)-CH₂X, -N(R₉)-CH₂CH₂X, -N(R₉)CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(R₉)-CH₂CH₂N(R₉)C(=N(R₁₂))N(R₁₂)₂, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=Y)T₃, -N(T₃)C(=Y)YT₃, -N(T₃)C(=Y)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)₂T₃ або -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); або

(f) -YH, -CH₂YH, -CH₂CH₂YH, -YX або -YT₃; або

(g) -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -S(=O)X або -S(=O)₂X;

X представляє собою:

(a) -H, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₃-C₇)циклоалкіл, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкеніл, -(5- або 6-членний)гетероцикл або -(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або

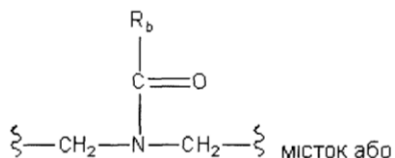
(b) -феніл, -нафталеніл, -(C₁₄)арил або -(5- або 6-членний)гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;

кожний Y незалежно вибирають з O або S;

A і B незалежно вибирають з:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃ або -C(=O)N(T)₁(T₂); або

(b) -(C₃-C₁₂)циклоалкілу, -(C₃-C₁₂)циклоалкокси, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу або -(C₁-C₆)алкокси, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1 або 2 замісниками незалежно вибраними з -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -CON(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉ і -(5- або 6-членного)гетероциклу або 1, 2 або 3 незалежно вибраними -гало; або



де 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до A-B містка;

R_a вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -(CH₂)-C(=O)-N(R_c)₂, -(CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c або -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;

R_b вибирають з:

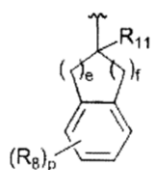
(a) -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -N(R_c)₂, -N(R_c)-(C₃-C₇)циклоалкілу або -N(R_c)-(від 3- до 7-членного)гетероциклу; або

(b) -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами; або

(c) -N(R_c)-фенілу, -N(R_c)-нафталенілу, -N(R_c)-(C₁₄)арилу або -N(R_c)-(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміще-

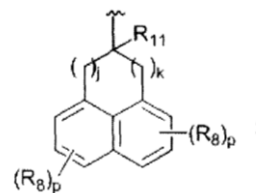


(i)



(ii)

, або



(iii)

; або

(d) -фенілу, -нафталенілу, -(C₁₄)арилу або -(від 5- до 10-членного)гетероарилу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним R₇ групою; або

-Z-R₁ представляє собою 3,3-дифенілпропіл-, необов'язково заміщений по 3 атому вуглецю пропілу -CN, -C(=O)N(R₆)₂ -C(=O)OV₁ або -тетразолілом; або

-Z-R₁ представляє собою -(C₁-C₄)алкіл, заміщений тетразолілом;

кожний R₆ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу або -(C₃-C₇)циклоалкілу, або дві R₆ групи, приєднані до одного й того ж атому азоту, можуть разом утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів в кільці включає атом азоту, і в якому один з атомів вуглецю від 5- до 8-

(c) A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток, який є незаміщеним або заміщеним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 замісниками незалежно вибраними з -OH, -(C₁-C₄)алкілу, -гало і -C(гало)₃ і, де місток необов'язково містить -HC=CH- або -O- в межах (C₂-C₆)містка; де 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, може бути у ендо- або екзо- конфігурації по відношенню до A-B містка; або

(d) A-B можуть разом утворювати -CH₂-N(R_a)-CH₂- місток,

ним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₇ групами;

кожний R_c незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

Z представляє собою -[(C₁-C₁₀)алкіл необов'язково заміщений R₁]_h-, де h дорівнює 0 або 1; або -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-;

кожний R₁ незалежно вибирають з:

(a) -H, -гало, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁ або -C(=O)CN; або

(b) -(C₁-C₁₀)алкілу, -(C₂-C₁₀)алкенілу, -(C₂-C₁₀)алкінілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₇-C₁₄)біциклоалкенілу, -(C₈-C₂₀)трициклоалкенілу, -(від 3- до 7-членного)гетероциклу, -(від 7- до 10-членного)біциклогетероциклу, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами; або (c)

членного кільця необов'язково заміщений O, S або N(T₃);

кожний R₇ незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉ або -S(=O)₂R₉;

кожний R₈ незалежно вибирають з -(C₁-C₄)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(5- або 6-членного)гетероарилу, -(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -OR₉, -SR₉, -C(гало)₃, -CH(гало)₂, -CH₂(гало), -CN,

=O, =S, -гало, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)(C₁-C₆)алкілCOOR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉ або -S(=O)₂R₉;

кожний R₉ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₈)циклоалкілу, -(C₅-C₈)циклоалкенілу, -фенілу, -бензилу, -(від 3- до 6-членного)гетероциклу, -C(гало)₃, -CH(гало)₂ або -CH₂(гало);

якщо h дорівнює 0, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

якщо h дорівнює 1, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -OH, -гало, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

крім того, якщо Z представляє собою -(C₁-C₁₀)алкіл-NR₆C(=Y)-, тоді R₁₁ може бути вибраний з -H, -CN, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂, або R₁₁ може бути -(C₁-C₄)алкілом, який незаміщений або заміщений -OH, -(C₁-C₄)алкокси, -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂;

кожний R₁₂ незалежно вибирають з -H або -(C₁-C₄)алкілу;

m дорівнює цілому числу, вибраному з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11;

e і f кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3, 4 або 5, за умови, що 2 ≤ (e+f) ≤ 5;

j і k кожний дорівнюють цілому числу, незалежно вибраному з 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що 1 ≤ (j+k) ≤ 4;

кожний p дорівнює цілому числу, незалежно вибраному з 0 або 1;

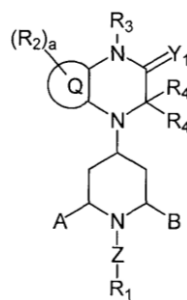
кожний T₁, T₂ і T₃ незалежно представляє собою -H або -(C₁-C₁₀)алкіл, що незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, в яких необов'язково будь-який з атомів вуглецю -(C₁-C₁₀)алкілу, за винятком атому вуглецю, що безпосередньо зв'язаний з атомом, до якого приєднаний T₁, T₂ або T₃, незалежно замінений O, S або N(R₆), або T₁ і T₂ можуть утворювати від 5- до 8-членного кільця, де кількість атомів у кільці включає атом азоту, з яким зв'язані T₁ і T₂, згадане від 5- до 8-членного кільця незаміщене або заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами і, необов'язково, будь-який з атомів вуглецю у згаданому від 5- до 8-членного кільці незалежно замінений O, S або N(R₆);

кожний V₁ незалежно вибирають з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -фенілу або -бензилу; і

кожний гало незалежно вибирають з -F, -Cl, -Br або -I.

4.1 Заміщені хіноксалін піперидинові сполуки
Формули (I)

Як вказано вище, винахід охоплює заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки Формули (I):



(I)

або їх фармацевтично прийнятні похідні, де R₁, R₂, R₃, R₄, Q, Y₁, Z, A, B і a мають значення, визначені вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук.

В одному з втілень, Y, представляє собою O.

В іншому втіленні, Y₁ означає S.

В іншому втіленні, A означає H.

В іншому втіленні, B означає H.

В іншому втіленні, a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, a дорівнює 0.

В іншому втіленні, a дорівнює 1.

В іншому втіленні, a дорівнює 2.

В іншому втіленні, h дорівнює 0.

В іншому втіленні, h дорівнює 1.

В іншому втіленні, h дорівнює 1 і Z означає (C₁-C₃)алкіл.

В іншому втіленні, h дорівнює 1, Z означає (C₁-C₃)алкіл, R₁ представляє собою феніл, (C₁-C₃)алкіл заміщений іншим R₁, а інший R₁ представляє собою феніл.

В іншому втіленні, R₁ представляє собою -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкініл, -O(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₇)циклоалкокси, -(C₆-C₁₄)біциклоалкіл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкіл, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл, -(C₇-C₁₄)біциклоалкеніл, -(C₈-C₂₀)трициклоалкеніл, -(від 3- до 7-членного)гетероцикл, -(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R₈ групами.

В іншому втіленні, R₁ представляє собою необов'язково заміщений циклооктил.

В іншому втіленні, R₁ представляє собою необов'язково заміщений циклооктеніл.

В іншому втіленні, R₁ представляє собою необов'язково заміщений антріл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R₁ представляє собою необов'язково заміщений циклооктил.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R₁ представляє собою необов'язково заміщений циклооктеніл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R₁ представляє собою необов'язково заміщений антріл.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою О, А і В, кожний представляють собою Н і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, А і В, кожний представляють собою Н і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою О, А і В, кожний представляють собою Н і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, А і В, кожний представляють собою Н і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -Н.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -(C₁-C₄)алкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою метил, етил, н-пропіл або ізо-пропіл, кожний необов'язково заміщений однією -ОН-, -(C₁-C₄)алкокси-, -N(R₆)₂-, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂ групою.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -(C₃-C₇)циклоалкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний необов'язково заміщений 1 або 2 -CH₃ групами.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний необов'язково заміщений однією -ОН-, -(C₁-C₄)алкіл-, -(C₁-C₄)алкокси-, -N(R₆)₂-, -C(=O)OR₉ або -C(=O)N(R₆)₂ групою.

В іншому втіленні, R_{11} не є -COOH.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою О, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою О, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою О, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, А і В, кожний представляють собою Н, R_3 представляє собою -Н, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, кожний R_2 незалежно вибраний з -гало, -ОН, -NH₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу, -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу.

В іншому втіленні, а дорівнює 2 і кожний R_2 незалежно вибраний з -гало, -ОН, -NH₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу, -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу.

В іншому втіленні, а дорівнює 1 і R_2 вибирають з -гало, -ОН, -NH₂, -CN, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу, -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарилу.

В іншому втіленні, а дорівнює 2 і кожний R_2 незалежно вибраний з -гало, -ОН, -NH₂, -CN, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або фенілу.

В іншому втіленні, а дорівнює 1 і R_2 вибирають з -гало, -ОН, -NH₂, -CN, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або фенілу.

В іншому втіленні, Q вибирають з бензо, піридино, піримідино, піразино, піридазино, піроліно, імідазоліно, піразоліно, триазоліно, фурано, оксазоліно, ізоксазоліно, оксадіазоліно, тіофено, тіазоліно, ізотіазоліно або тіадіазоліно.

В іншому втіленні, Q вибирають з бензо або піридино.

В іншому втіленні, Q представляє собою бензо.

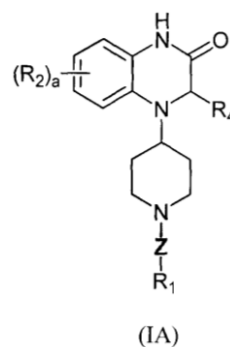
В іншому втіленні, Q представляє собою піридино.

В іншому втіленні, Q представляє собою піридинове кільце і, яке приконденсоване по 2- і 3-положенню піридинового кільця до 6-членного, азотовмісного кільця.

В іншому втіленні, кожний Y представляє собою О.

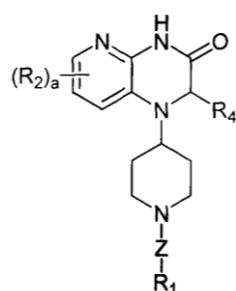
В іншому втіленні, кожний Y представляє собою S.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IA):



в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і а мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

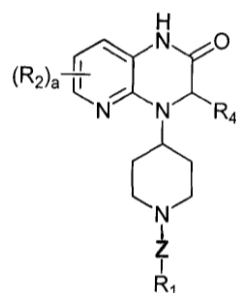
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IB):



(IB)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

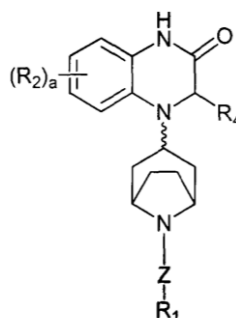
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IC):



(IC)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

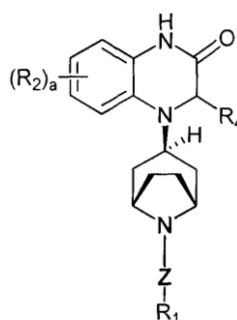
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (ID):



(ID)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

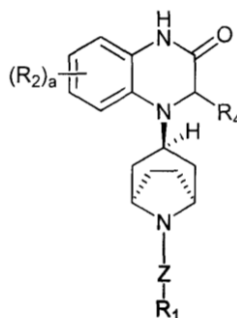
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (ID1):



(ID1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (ID), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо-конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

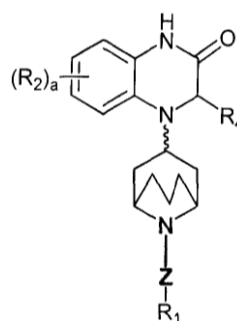
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (ID2):



(ID2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (ID), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має екзо-конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

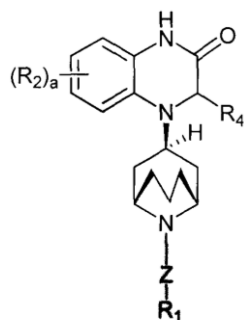
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IE):



(IE)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

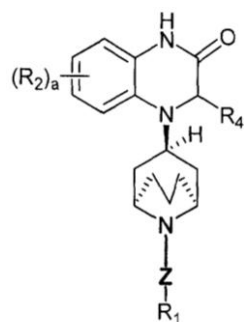
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IE1):



(IE1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IE), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ містка.

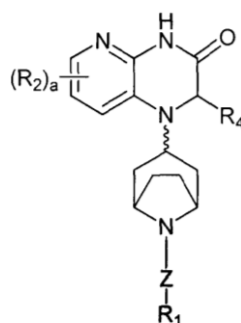
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IE2):



(IE2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IE), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ містка.

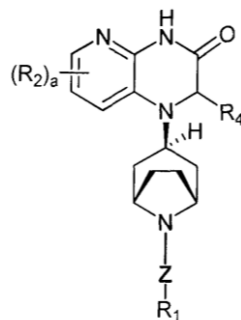
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IF):



(IF)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

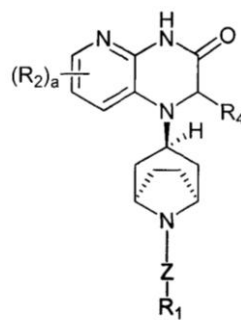
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IF1):



(IF1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IF), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IF2):

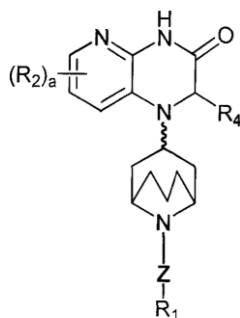


(IF2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IF), в якій 6-членне, азот-

товмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

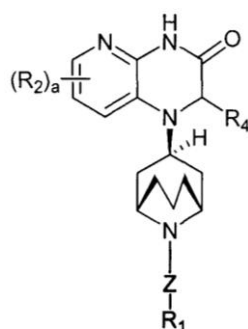
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IG):



(IG)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

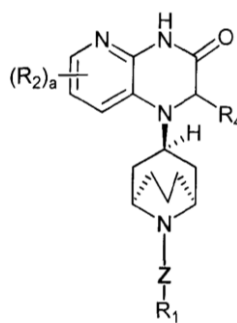
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IG1):



(IG1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IG), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

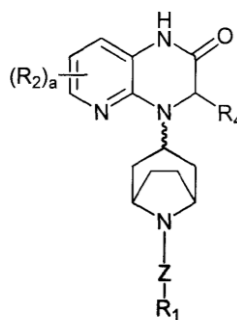
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IG2):



(IG2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IG), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

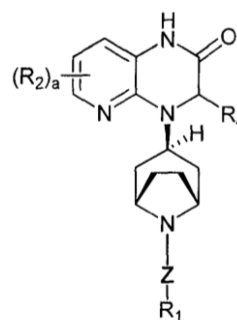
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IH):



(IH)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IH1):

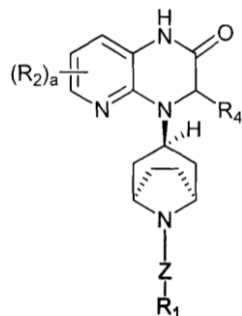


(IH1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IH), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

товмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

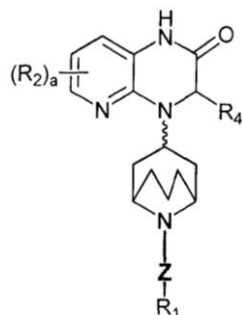
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IH2):



(IH2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IH), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

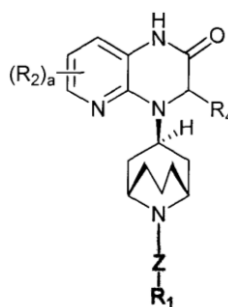
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IJ):



(IJ)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (I).

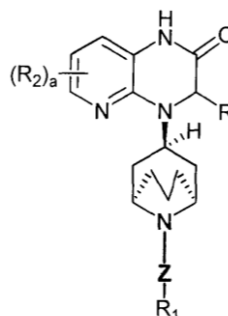
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IJ1):



(IJ1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IJ), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (I) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IJ2):

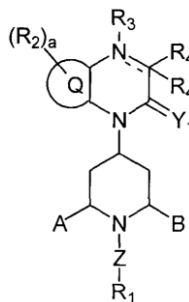


(IJ2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IJ), в якій 6-членне, азотомісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

4.2 Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки Формули (II)

Як вказано вище, винахід охоплює заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки Формули (II):



(II)

або їх фармацевтично прийнятні похідні, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , Y_1 , Z , A , B , a і пунктирна лінія

мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук.

В одному з втілень, пунктирна лінія (що представляє зв'язок) у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, відсутня, а R_3 присутній.

В іншому втіленні, пунктирна лінія (що представляє один зв'язок подвійного зв'язку) у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутня, а R_3 і один з R_4 відсутні.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою O.

В іншому втіленні, Y_1 означає S.

В іншому втіленні, A означає H.

В іншому втіленні, B означає H.

В іншому втіленні, a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, a дорівнює 0.

В іншому втіленні, a дорівнює 1.

В іншому втіленні, a дорівнює 2.

В іншому втіленні, h дорівнює 0.

В іншому втіленні, h дорівнює 1.

В іншому втіленні, h дорівнює 1 і Z означає (C_1-C_3) алкіл.

В іншому втіленні, h дорівнює 1, Z означає (C_1-C_3) алкіл, R_1 представляє собою феніл, (C_1-C_3) алкіл заміщений іншим R_1 , а інший R_1 представляє собою феніл.

В іншому втіленні, R_1 представляє собою - (C_1-C_6) алкіл, - (C_2-C_6) алкеніл, - (C_2-C_6) алкініл, - $O(C_1-C_6)$ алкіл, - (C_3-C_7) циклоалкокси, - (C_6-C_{14}) біциклоалкіл, - (C_8-C_{20}) трициклоалкіл, - (C_5-C_{10}) циклоалкеніл, - (C_7-C_{14}) біциклоалкеніл, - (C_8-C_{20}) трициклоалкеніл, - (від 3- до 7-членного)гетероцикл, - (від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1, 2 або 3 незалежно вибраними R_8 групами.

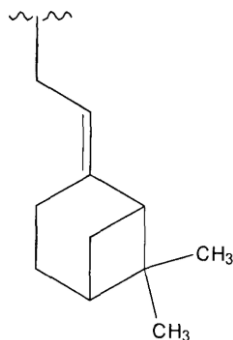
В іншому втіленні, h дорівнює 1 і Z представляє собою (C_2-C_{10}) алкеніл.

В іншому втіленні, h дорівнює 1 і Z представляє собою (C_2-C_6) алкеніл.

В іншому втіленні, h дорівнює 1 і Z представляє собою пропеніл.

В іншому втіленні h дорівнює 1, Z представляє собою пропеніл і R_1 представляє собою необов'язково заміщений - (C_6-C_{14}) біциклоалкіл або - (C_8-C_{20}) трициклоалкіл.

В іншому втіленні h дорівнює 1 і Z- R_1 представляє собою



В іншому втіленні, R_1 представляє собою необов'язково заміщений циклооктил.

В іншому втіленні, R_1 представляє собою необов'язково заміщений циклооктеніл.

В іншому втіленні, R_1 представляє собою необов'язково заміщений антріл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений циклооктил.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений циклоундецил.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений циклооктеніл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений антріл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений - (C_6-C_{14}) біциклоалкіл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений біцикло[2.2.1]гептил.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений - (C_8-C_{20}) трициклоалкіл.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений адамантил.

В іншому втіленні, h дорівнює 0 і R_1 представляє собою необов'язково заміщений норадамантил.

В іншому втіленні, якщо Z представляє собою - $[(C_1-C_{10})$ алкіл, необов'язково заміщений $R_1]_h$, і h дорівнює 0, тоді R_4 не є $COOH$.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y_1 представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y_1 означає S, A і B, кожний представляють собою H і a дорівнює 1.

В іншому втіленні, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній і R_3 відсутній.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -H, - (C_1-C_4) алкіл або - (C_3-C_7) циклоалкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою -H.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою - (C_1-C_4) алкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою метил, етил, н-пропіл або ізо-пропіл, кожний необов'язково заміщений однією -OH-, - (C_1-C_4) алкокси-, - $N(R_6)_2$ -, - $C(=O)OR_9$ - або - $C(=O)N(R_6)_2$ групою.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою - (C_3-C_7) циклоалкіл.

В іншому втіленні, R_3 представляє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил

або циклогептил, кожний необов'язково заміщений 1 або 2 -CH₃ групами.

В іншому втіленні, R₃ представляє собою циклопентил, циклогексил або циклогептил, кожний необов'язково заміщений однією -OH-, -(C₁-C₄)алкіл-, -(C₁-C₄)алкокси-, -N(R₆)₂⁻, -C(=O)OR₉⁻ або -C(=O)N(R₆)₂ групою.

В іншому втіленні, R₁₁ не є -COOH.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, подвійний зв'язок у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, присутній, R₃ відсутній, і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0 або 1.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 0.

В іншому втіленні, Y₁ представляє собою O, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, Y₁ означає S, A і B, кожний представляють собою H, R₃ представляє собою -H-, -(C₁-C₄)алкіл або -(C₃-C₇)циклоалкіл і а дорівнює 1.

В іншому втіленні, кожний R₂ незалежно вибраний з -гало, -OH-, -NH₂-, -CN-, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу,

-фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарили.

В іншому втіленні, а дорівнює 2 і кожний R₂ незалежно вибраний з -гало, -OH-, -NH₂-, -CN-, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу, -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарили.

В іншому втіленні, а дорівнює 1 і R₂ вибирають з -гало, -OH-, -NH₂-, -CN-, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(5- або 6-членного)гетероциклу, -фенілу, -нафталенілу або -(5- або 6-членного)гетероарили.

В іншому втіленні, а дорівнює 2 і кожний R₂ незалежно вибраний з -гало, -OH-, -NH₂-, -CN-, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або фенілу.

В іншому втіленні, а дорівнює 1 і R₂ вибирають з -гало, -OH-, -NH₂-, -CN-, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або фенілу.

В іншому втіленні, а дорівнює 1 і R₂ вибирають з -гало, необов'язково -F.

В іншому втіленні, Q вибирають з бензо, піридино, піримідино, піразино, піридазино, піроліно, імідазоліно, піразоліно, триазоліно, фурано, оксазоліно, ізоксазоліно, оксадіазоліно, тіофено, тіазоліно, ізотіазоліно або тіадіазоліно.

В іншому втіленні, Q вибирають з бензо або піридино.

В іншому втіленні, а дорівнює 1, Q представляє собою бензо або піридино, і R₂ приєднаний по 6-положенню бензольного або піридинового кільця, наприклад, як проілюстровано для -F заміщеного бензольного кільця заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 133.

В іншому втіленні, а дорівнює 1, Q представляє собою бензо або піридино, R₂ вибирають з -гало, необов'язково -F, і R₂ приєднаний по 6-положенню бензольного або піридинового кільця, наприклад, як проілюстровано для -F заміщеного бензольного кільця заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 133.

В іншому втіленні, Q представляє собою бензольне кільце.

В іншому втіленні, Q представляє собою піридинове кільце.

В іншому втіленні, Q представляє собою піридинове кільце і, яке приконденсоване по 2- і 3-положенню піридинового кільця до 6-членного азотовмісного кільця, наприклад, як проілюстровано для сполук відповідно до Формули (IIB).

В іншому втіленні, кожний Y представляє собою O.

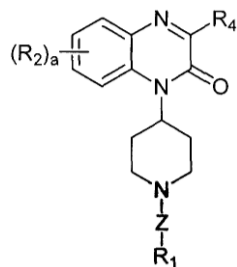
В іншому втіленні, кожний Y представляє собою S.

В іншому втіленні, фармацевтично прийнятним похідним сполук Формули (II) є фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні, фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлоридна сіль. В іншому втіленні, фармацевтично прийнятною сіллю є натрієва сіль. В іншому втіленні, фармацевтично прийнятною сіллю є калієва сіль.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною

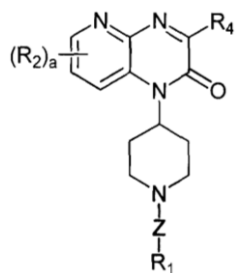
хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIA):



(IIA)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

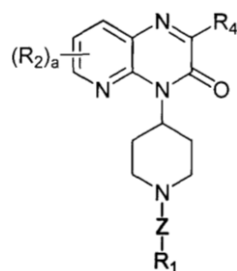
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIB):



(IIB)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

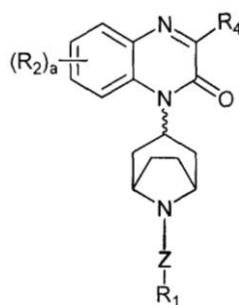
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIC):



(IIC)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

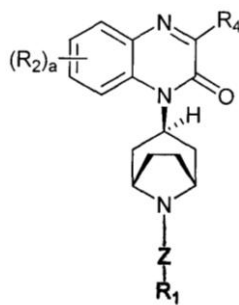
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IID):



(IID)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IID1):

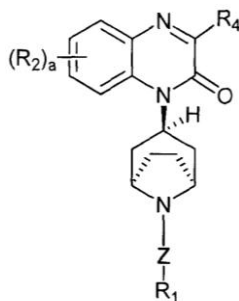


(IID1)

Т

обто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IID), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо-конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IID2):

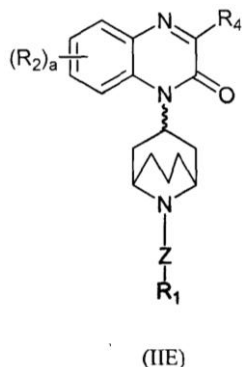


(IID2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IID), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бен-

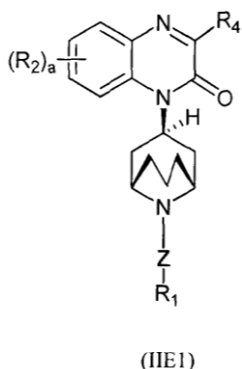
зольного кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-) містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIE):



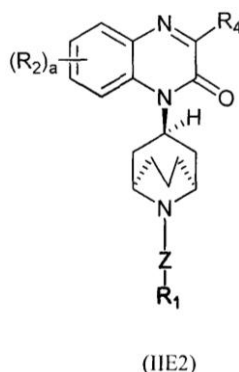
в якій R₁, R₂, R₄, Z і а мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIE1):



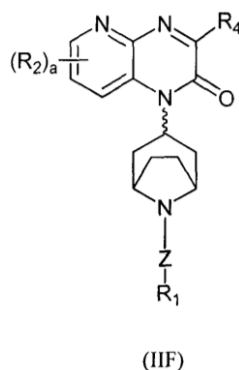
тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIE), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-CH₂-) містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIE2):



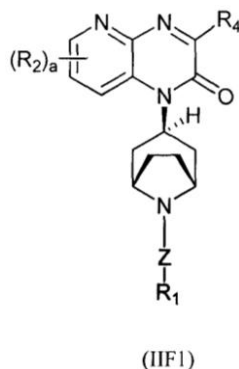
тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIE), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-CH₂-) містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIF):



в якій R₁, R₂, R₄, Z і а мають значення, як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

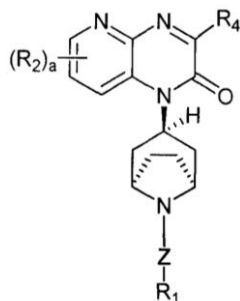
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIF1):



тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIF), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піриди-

нового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

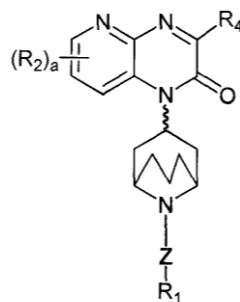
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIF2):



(IIF2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIF), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

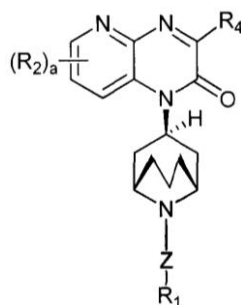
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIG):



(IIG)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

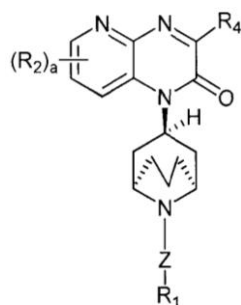
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIG1):



(IIG1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIG), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

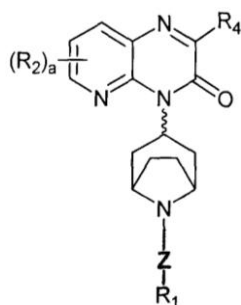
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIG2):



(IIG2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIG), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

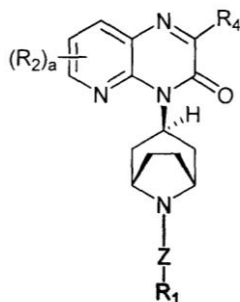
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIH):



(IIH)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

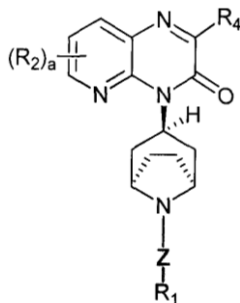
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (III1):



(III1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIIH), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

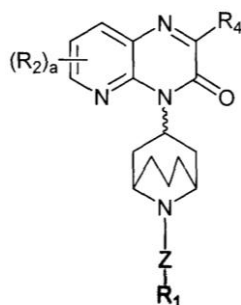
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (III2):



(III2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIIH), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

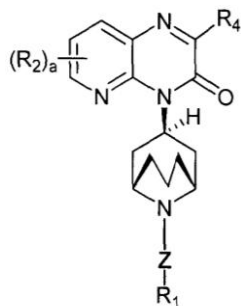
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIJ):



(IIJ)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

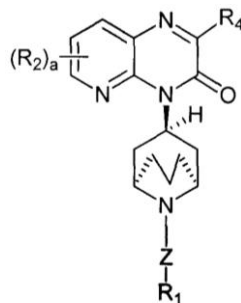
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIJ1):



(IIJ1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIJ), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIJ2):

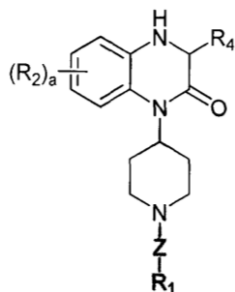


(IIJ2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIJ), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піриди-

нового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

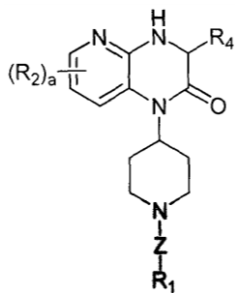
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIK):



(IIK)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

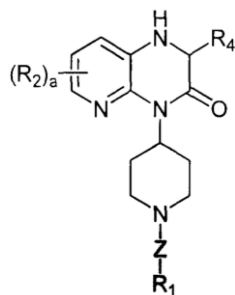
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIL):



(IIL)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

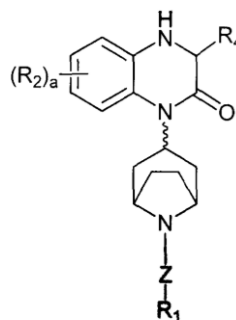
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIM):



(IIM)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

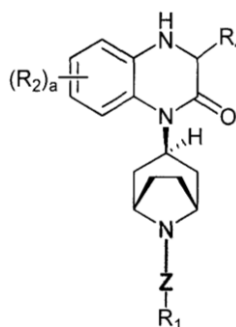
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIN):



(IIN)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

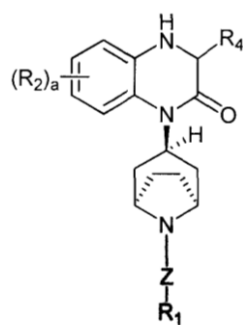
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIN1):



(IIN1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIN), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

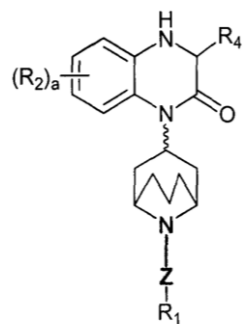
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIN2):



(IIN2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIN), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

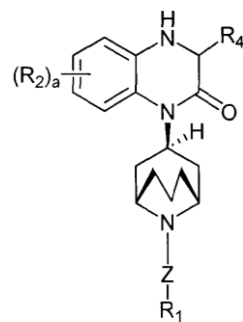
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIO):



(IIO)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIO1):

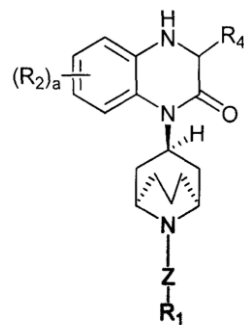


(IIO1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIO), в якій 6-членне,

азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

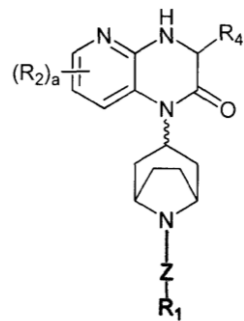
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIO2):



(IIO2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIO), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до бензольного кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ містка.

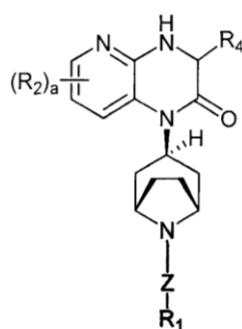
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIP):



(IIP)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

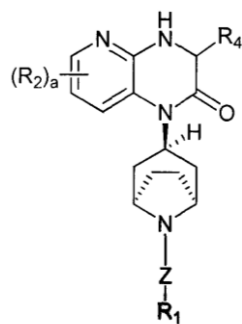
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIP1):



(IIP1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIP), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-) містка.

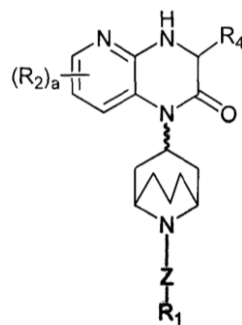
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIP2):



(IIP2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIP), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-) містка.

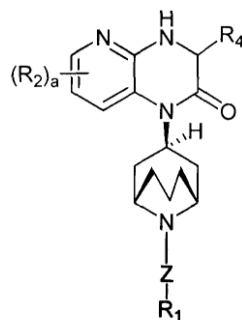
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIQ):



(IIQ)

в якій R₁, R₂, R₄, Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

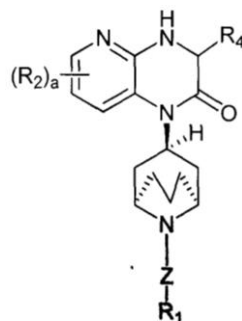
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIQ1):



(IIQ1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIQ), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-CH₂-) містка.

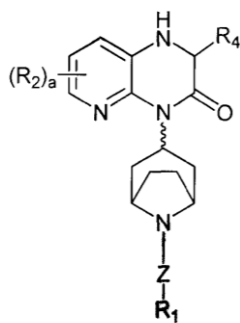
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIQ2):



(IIQ2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIQ), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до (-CH₂-CH₂-CH₂-) містка.

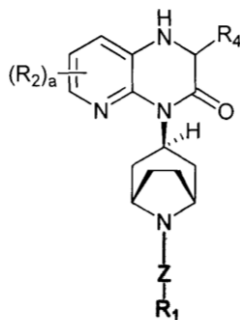
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIR):



(IIR)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

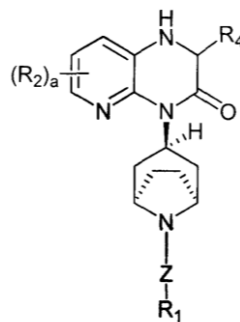
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIR1):



(IIR1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIR), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIR2):

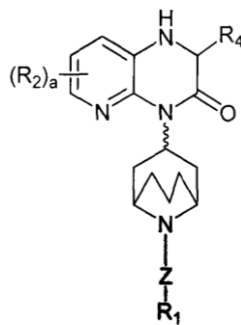


(IIR2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIR), в якій 6-членне,

азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-)$ містка.

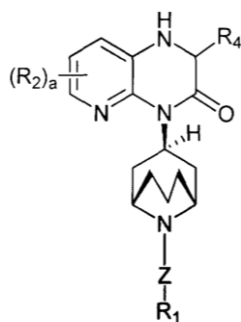
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIS):



(IIS)

в якій R_1 , R_2 , R_4 , Z і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формули (II).

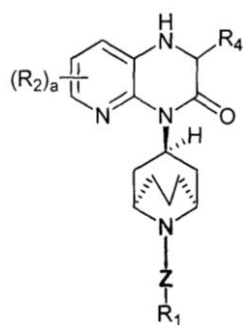
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIS1):



(IIS1)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIS), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має ендо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ містка.

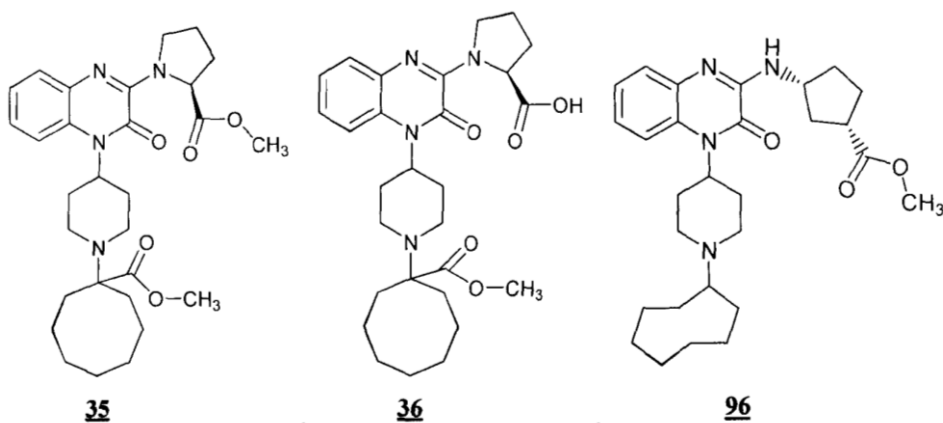
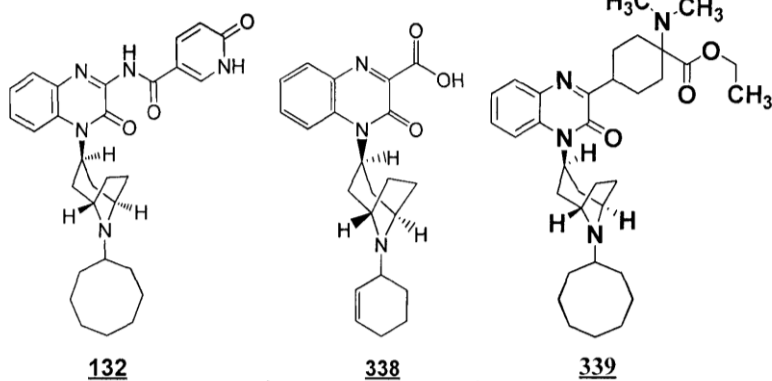
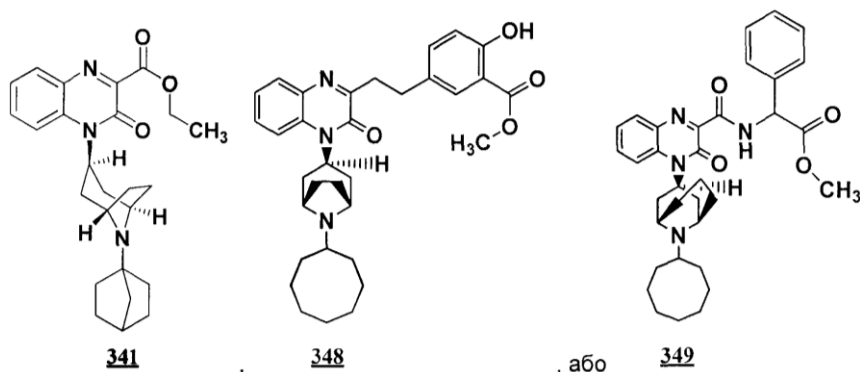
В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) є заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIS2):



(IIS2)

тобто, заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою Формули (IIS), в якій 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до піридинового кільця, має екзо- конфігурацію по відношенню до $(-CH_2-CH_2-CH_2-)$ містка.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука Формули (II) представляє собою

**35****36****96****132****338****339****341****348****349**

, або

4.3 Визначення
Як використовується в цьому документі у зв'язку з заміщеними хіноксаліном піперидинови-

ми сполуками, використовувані в цьому документі терміни мають наступні значення:

"-(C₁-C₁₀)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Характерні нерозгалужені -(C₁-C₁₀)алкіли включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил, -н-октил, -н-ноніл і -н-децил. Розгалужений алкіл означає, що одну або більше -(C₁-C₈)алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом, таких як метил, етил або пропіл, замінюють один або обидва атоми водню у -CH₂- групі алкілу з нерозгалуженим ланцюгом. Розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг означає, що одна або більше -(C₁-C₁₀)алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом, таких як метил, етил або пропіл, замінюють один або обидва атоми водню у -CH₂- групі нерозгалуженого нециклічного вуглеводневого ланцюга. Характерні розгалужені -(C₁-C₁₀)алкіли включають -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, -трет-бутил, -ізо-пентил, -неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,2-диметилгексил, 1,3-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 1,2-диметилгептил, 1,3-диметилгептил і 3,3-диметилгептил.

"-(C₁-C₆)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Характерні -(C₁-C₆)алкіли з нерозгалуженим ланцюгом включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил. Характерні розгалужені -(C₁-C₆)алкіли включають -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, -трет-бутил, -ізо-пентил, -неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил і 3,3-диметилбутил.

"-(C₁-C₄)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Характерні -(C₁-C₄)алкіли з нерозгалуженим ланцюгом включають -метил, -етил, -н-пропіл і -н-бутил. Характерні розгалужені -(C₁-C₄)алкіли включають -ізо-пропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил і -трет-бутил.

"-(C₁-C₃)алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 1 до 3 атомів вуглецю. Характерні -(C₁-C₃)алкіли з нерозгалуженим ланцюгом включають -метил, -етил і -н-пропіл. Характерні розгалужені -(C₁-C₃)алкіли включають -ізо-пропіл.

"-(C₁-C₂)алкіл" означає нерозгалужений нециклічний вуглеводень, що має 1 або 2 атоми вуглецю. Характерні -(C₁-C₂)алкіли з нерозгалуженим ланцюгом включають -метил і -етил.

"-(C₂-C₁₀)алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 10 атомів вуглецю і, що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Розгалужений алкеніл означає, що одна або більше -(C₁-C₈)алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом, таких як метил, етил або пропіл, замінюють один або обидва атоми водню у -CH₂- або -CH= групі алкенілу з нерозгалуженим ланцюгом. Характерні (C₂-C₁₀)алкеніли з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -вініл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізо-бутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, -2-гексеніл, -3-гексеніл, -1-гептеніл, -2-гептеніл, -3-гептеніл, -1-октеніл, -2-октеніл, -3-октеніл, -1-ноненіл, -2-ноненіл, -3-ноненіл, -1-деценіл, -2-деценіл, -3-деценіл і їм подібні.

"-(C₂-C₆)алкеніл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і, що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Характерні (C₂-C₆)алкеніли з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -вініл, -аліл, -1-бутеніл, -2-бутеніл, -ізо-бутиленіл, -1-пентеніл, -2-пентеніл, -3-метил-1-бутеніл, -2-метил-2-бутеніл, -2,3-диметил-2-бутеніл, -1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл і їм подібні.

"-(C₂-C₁₀)алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 10 атомів вуглецю і, що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Розгалужений алкініл означає, що одна або більше -(C₁-C₈)алкільних груп з нерозгалуженим ланцюгом, таких як метил, етил або пропіл, замінюють один або обидва атоми водню у -CH₂- групі алкінілу з нерозгалуженим ланцюгом. Характерні -(C₂-C₁₀)алкініли з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -ацетиленіл, -пропініл, -1-бутиніл, -2-бутиніл, -1-пентиніл, -2-пентиніл, -3-метил-1-бутиніл, -4-пентиніл, -1-гексиніл, -2-гексиніл, -5-гексиніл, -1-гептиніл, -2-гептиніл, -6-гептиніл, -1-октиніл, -2-октиніл, -7-октиніл, -1-нонініл, -2-нонініл, -8-нонініл, -1-дециніл, -2-дециніл, -9-дециніл і їм подібні.

"-(C₂-C₆)алкініл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і, що включає щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Характерні (C₂-C₆)алкініли з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -ацетиленіл, -пропініл, -1-бутиніл, -2-бутиніл, -1-пентиніл, -2-пентиніл, -3-метил-1-бутиніл, -4-пентиніл, -1-гексиніл, -2-гексиніл, -5-гексиніл і їм подібні.

"-(C₁-C₆)алкокси" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводень, що має одну або більше етерових груп і від 1 до 6 атомів вуглецю. Характерні (C₁-C₆)алкокси з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом включають -метокси, -етокси, -метоксиметил, 2-метоксиетил, -5-метоксипентил, 3-етоксибутил і їм подібні.

"-(C₃-C₁₄)циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 14

атомів вуглецю. Характерними (C_3 - C_{14})циклоалкілами є -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил, -циклооктил, -циклононіл, -циклодецил, циклоундецил і -циклододецил і -циклотетрадецил.

"-(C_3 - C_{12})циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 12 атомів вуглецю. Характерними (C_3 - C_{12})циклоалкілами є -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил, -циклооктил, -циклононіл, -циклодецил, циклоундецил і -циклододецил.

"-(C_6 - C_{12})циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 6 до 12 атомів вуглецю. Характерними (C_6 - C_{12})циклоалкілами є -циклогексил, -циклогептил, -циклооктил, -циклононіл, -циклодецил, циклоундецил і -циклододецил.

"-(C_4 - C_8)циклоалкіл" або "від 4- до 8-членного циклоалкільного кільця" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 4 до 8 атомів вуглецю. Характерними (C_4 - C_8)циклоалкілами є -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил і -циклооктил.

"-(C_3 - C_8)циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 8 атомів вуглецю. Характерні (C_3 - C_8)циклоалкіли включають -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил і -циклооктил.

"-(C_3 - C_7)циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 7 атомів вуглецю. Характерні (C_3 - C_7)циклоалкіли включають -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил і -циклогептил.

"-(C_6 - C_{14})біциклоалкіл" означає біциклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, і щонайменше одне насичене циклічне алкільне кільце. Характерні -(C_6 - C_{14})біциклоалкіли включають -інданіл, -норборніл, -1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, -5,6,7,8-тетрагідронафталеніл, -пергідронафталеніл, біцикло[2.2.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.3.1]гептил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[3.3.1]ноніл, біцикло[3.3.2]децил, біцикло[3.3.3]ундецил, біцикло[4.2.2]децил, біцикло[4.3.2]ундецил, біцикло[4.3.1]децил і їм подібні.

"-(C_8 - C_{20})трициклоалкіл" означає трициклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має від 8 до 20 атомів вуглецю і щонайменше одне насичене циклічне алкільне кільце. Характерні -(C_8 - C_{20})трициклоалкіли включають -піреніл, -адамантил, -норадамантил, -1,2,3,4-тетрагідроантраценіл, -пергідроантраценіл, -ацеантреніл, -1,2,3,4-тетрагідропенантреніл, -5,6,7,8-тетрагідрофенантреніл, -пергідрофенантреніл, -тетрадекагідро-1H-циклогепта[а]нафталеніл, -тетрадекагідро-1H-циклоокта[е]інденіл, -тетрадекагідро-1H-циклогепта[е]азуленіл, -гексадекагідроциклоокта[д]нафталеніл, -гексадекагідроциклогепта[а]гепталеніл, -трициклопентадеканіл, -трициклооктадеканіл, -трициклононадеканіл, -трициклоікозаніл і їм подібні.

"-(C_3 - C_{14})циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у циклічній системі і від 3 до 14 атомів вуглецю. Характерні (C_3 - C_{14})циклоалкеніли включають -циклопропеніл, -циклобутеніл, -циклопентеніл, -циклопентадієніл, -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатриєніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатриєніл, -циклооктатетраєніл, -циклононеніл, -циклононадієніл, -циклодеценіл, -циклодекадієніл, -циклотетрадеценіл, -циклододекадієніл і їм подібні.

"-(C_5 - C_{14})циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у циклічній системі і від 5 до 14 атомів вуглецю. Характерні (C_5 - C_{14})циклоалкеніли включають -циклопентеніл, -циклопентадієніл, -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатриєніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатриєніл, -циклооктатетраєніл, -циклононеніл, -циклононадієніл, -циклодеценіл, -циклодекадієніл, -циклотетрадеценіл, -циклододекадієніл і їм подібні.

"-(C_6 - C_{12})циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у циклічній системі і від 6 до 12 атомів вуглецю. Характерні (C_6 - C_{12})циклоалкеніли включають -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатриєніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатриєніл, -циклооктатетраєніл, -циклононеніл, -циклононадієніл, -циклодеценіл, -циклодекадієніл, -циклододекадієніл і їм подібні.

"-(C_5 - C_{10})циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у циклічній системі і від 5 до 10 атомів вуглецю. Характерні (C_5 - C_{10})циклоалкеніли включають -циклопентеніл, -циклопентадієніл, -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатриєніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатриєніл, -циклооктатетраєніл, -циклононеніл, -циклононадієніл, -циклодеценіл, -циклодекадієніл і їм подібні.

"-(C_5 - C_8)циклоалкеніл" означає циклічний неароматичний вуглеводень, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у циклічній системі і від 5 до 8 атомів вуглецю. Характерні (C_5 - C_8)циклоалкеніли включають -циклопентеніл, -циклопентадієніл, -циклогексеніл, -циклогексадієніл, -циклогептеніл, -циклогептадієніл, -циклогептатриєніл, -циклооктеніл, -циклооктадієніл, -циклооктатриєніл, -циклооктатетраєніл і їм подібні.

"-(C_7 - C_{14})біциклоалкеніл" означає біциклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у кожному кільці і від 7 до 14 атомів вуглецю.

Характерні $-(C_7-C_{14})$ біциклоалкеніли включають -біцикло[3.2.0]гепт-2-еніл, -інденіл, -пенталеніл, -нафталеніл, -азуленіл, -гепталеніл, -1,2,7,8-тетрагідронафталеніл, норборненіл і їм подібні.

" $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкеніл" означає трициклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок у кожному кільці і від 8 до 20 атомів вуглецю. Характерні $-(C_8-C_{20})$ трициклоалкеніли включають -антраценіл, -фенантренил, -феналеніл, -аценафталеніл, аз-індаценіл, 3-індаценіл, 2,3,6,7,8,9,10,11-октагідро-1Н-циклоокта[е]інденіл, 2,3,4,7,8,9,10,11-октагідро-1Н-циклогепта[а]нафталеніл, 8,9,10,11-тетрагідро-7Н-циклогепта[а]нафталеніл, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-додекагідро-1Н-циклогепта[а]гепталеніл, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-тетрадекагідродидициклогепта[а,с]циклооктеніл, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-додекагідро-1Н-дидибензо[а,д]циклононеніл і їм подібні.

"-(від 3- до 7-членного)гетероцикл" або "-(від 3- до 7-членного)гетероцикло" означає від 3- до 7-членного моноциклічне гетероциклічне кільце, що є або насиченим, ненасиченим неароматичним, або ароматичним. 3-членний гетероцикл може містити до 1 гетероатому, 4-членний гетероцикл може містити до 2 гетероатомів, 5-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів, 6-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів і 7-членний гетероцикл може містити до 5 гетероатомів. Кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, який може бути кватернізованим; кисню; і сірки, включаючи сульфоксид і сульфон. -(Від 3- до 7-членного)гетероцикл може бути приєднаний через азот або вуглець. Характерні $-(від 3- до 7-членного)$ гетероцикли включають піридил, фурил, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазолідиніл, тіадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, морфолініл, піролідіноніл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, 2,3-дигідрофураніл, дигідропіраніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл і їм подібні.

"(5- або 6-членний)гетероцикл" або "-(5- або 6-членний)гетероцикло" означає 5-або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, що є або насиченим, ненасиченим неароматичним, або ароматичним. 5-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів і 6-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів. Кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, який може бути кватернізованим; кисню; і сірки, включаючи сульфоксид і сульфон. -(5- або 6-членний)гетероцикл може бути приєднаний через азот або вуглець. Характерні $-(5- або 6-членні)$ гетероцикли включають піридил, фурил, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазолідиніл, тіадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, морфолініл, піролідіноніл, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, 2,3-

дигідрофураніл, дигідропіраніл, гідантоїніл, валеролактаміл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, тетразоліл і їм подібні.

"-(Від 3- до 5-членного)гетероцикл" або "-(від 3- до 5-членного)гетероцикло" означає від 3- до 5-членного моноциклічне гетероциклічне кільце, що є або насиченим, ненасиченим неароматичним, або ароматичним. 3-членний гетероцикл може містити до 1 гетероатому, 4-членний гетероцикл може містити до 2 гетероатомів і 5-членний гетероцикл може містити до 4 гетероатомів. Кожний гетероатом незалежно вибраний з азоту, який може бути кватернізованим; кисню; і сірки, включаючи сульфоксид і сульфон. -(Від 3- до 5-членного)гетероцикл може бути приєднаний через азот або вуглець. Характерні $-(від 3- до 5-членного)$ гетероцикли включають фурил, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазолідиніл, тіадіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазиніл, піролідіноніл, піролідініл, 2,3-дигідрофураніл, гідантоїніл, оксираніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піразолідиніл і їм подібні.

"-(Від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл" або "-(від 7- до 10-членного)біциклогетероцикло" означає від 7- до 10-членного біциклічне, гетероциклічне кільце, що є або насиченим, ненасиченим неароматичним, або ароматичним. -(Від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл містить 1-4 гетероатомів незалежно вибраних з азоту, який може бути кватернізованим; кисню; і сірки, включаючи сульфоксид і сульфон. -(Від 7- до 10-членного)біциклогетероцикл може бути приєднаний через азот або вуглець. Характерні $-(від 7- до 10-членного)$ біциклогетероцикли включають -хінолініл, -ізохінолініл, -хромоніл, -кумариніл, -індоліл, -індолізиніл, -бензо[б]фураніл, -бензо[б]тіофеніл, -індазоліл, -пуриніл, -4Н-хінолізиніл, -ізохінолініл, -хінолініл, -фалазиніл, -нафтиридиніл, -карбазоліл, - β -карболініл, -індолініл, -ізоіндолініл, -1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, -1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, піролопіроліл і їм подібні.

" $-(C_3-C_{12})$ циклоалкокси" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, де щонайменше один з атомів вуглецю замінений атомом кисню. Типовими прикладами (C_3-C_{12}) циклоалкокси є -оксираніл, -оксетаніл, -тетрагідрофураніл, -тетрагідро-2Н-піраніл, -1,4-діоксаніл, -оксепаніл, -1,4-діоксепаніл, -оксоканіл, -1,5-діоксоканіл, -1,3,5-триоксоканіл, -оксонаніл, -1,5-діоксонаніл, -1,4,7-триоксонаніл, -оксациклододеканіл, -1,7-діоксациклододеканіл і -1,5,9-триоксациклододеканіл.

" $-(C_3-C_7)$ циклоалкокси" означає насичений моноциклічний вуглеводень, що має від 3 до 7 атомів вуглецю, де щонайменше один з атомів вуглецю замінений атомом кисню. Характерним (C_3-C_7) циклоалкокси є -оксираніл, -оксетаніл, -тетрагідрофураніл, -тетрагідро-2Н-піраніл, -1,4-діоксаніл, -оксепаніл і -1,4-діоксепаніл.

"-(C₁₄)арил" означає 14-членний ароматичний карбоциклічний фрагмент такий як -антрил або -фенантрил.

"-(Від 5- до 10-членного)гетероарил" означає ароматичне гетероциклічне кільце, що містить 5-10 членів, включаючи обидві моно- і біциклічну кільцеві системи, де щонайменше один атом вуглецю одного або обидвох кілець замінений гетероатомом незалежно вибраним з азоту, кисню і сірки, або щонайменше два атоми вуглецю одного або обидвох кілець замінені гетероатомом незалежно вибраним з азоту, кисню і сірки. В одному з втілень, одне з -(від 5- до 10-членного)гетероарильних кілець, містить щонайменше один атом вуглецю. В іншому втіленні, обидва з -(від 5- до 10-членного)гетероарильних кілець містять щонайменше один атом вуглецю. Характерні -(від 5- до 10-членного)гетероарили включають піридил, фурил, бензофураніл, тіофеніл, бензотіофеніл, хінолініл, ізохінолініл, піроліл, індоліл, оксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідил, піримідиніл, піразиніл, тіадіазоліл, триазиніл, тієніл, цинолініл, фталазиніл і хіназолініл.

"-(5- або 6-членний)гетероарил" означає моноциклічне ароматичне гетероциклічне кільце з 5 або 6 членами, де щонайменше один атом вуглецю замінений гетероатомом незалежно вибраним з азоту, кисню і сірки. В одному з втілень, одне з -(5- або 6-членного)гетероарильних кілець містить щонайменше один атом вуглецю. Характерні -(5-або 6-членного)гетероарили включають піридил, фурил, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідил, піразиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,5-триазиніл і тіофеніл.

"-CH₂(галоген)" означає метильну групу, де один з атомів водню метильної групи, замінений атомом галогену. Характерні -CH₂(галоген) групи включають -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br і -CH₂I.

"-CH(галоген)₂" означає метильну групу, де два атоми водню метильної групи, замінені атомом галогену. Характерні -CH(галоген)₂ групи включають -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI і -CHI₂.

"-C(галоген)₃" означає метильну групу, де кожний з атомів водню метильної групи, замінений атомом галогену. Характерні -C(галоген)₃ групи включають -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ і -Cl₃.

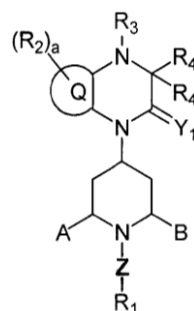
"-Галоген" або "-гало" означає -F, -Cl, -Br або -I.

"Оксо", "=O" і їм подібні, як використовується у даному документі, означають атом кисню, зв'язаний подвійним зв'язком з атомом вуглецю або іншим елементом.

"Тіоксо", "тіоксо", "=S" і їм подібні, як використовується в даному документі, означають атом сірки, зв'язаний подвійним зв'язком з атомом вуглецю або іншим елементом.

Як використовується в даному документі, у зв'язку з Формулою (II), коли пунктирна лінія у 6-

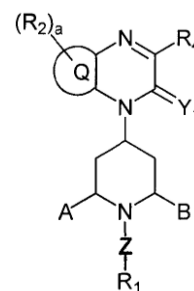
членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, відсутня, тоді буде зрозуміло, що Формула (II) представляє собою наступне



(II)

тобто, 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, містить не подвійний зв'язок між кільцевим атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ групи, а суміжне кільце азоту.

Як використовується в даному документі у зв'язку з Формулою (II), коли пунктирна лінія у 6-членному, азотовмісному кільці, що приконденсоване до Q групи, означає присутність зв'язку, тоді буде зрозуміло, що Формула (II) представляє собою наступне



(II)

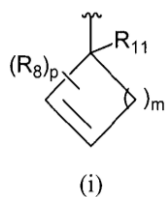
тобто, 6-членне, азотовмісне кільце, що приконденсоване до Q групи, містить подвійний зв'язок між кільцевим атомом вуглецю, до якого приєднана R₄ група, і суміжне кільце азоту.

Як використовується в даному документі у зв'язку з R₁ групою

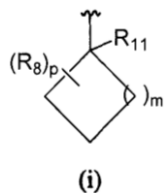


(i)

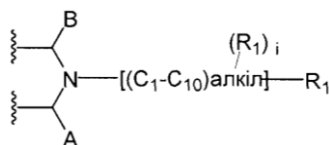
коли пунктирна лінія у кільці означає присутність зв'язку, тоді буде зрозуміло, що така група представляє собою наступне



а коли пунктирна лінія у кільці зазначає відсутність зв'язку, тоді буде зрозуміло, що така група представляє собою наступне

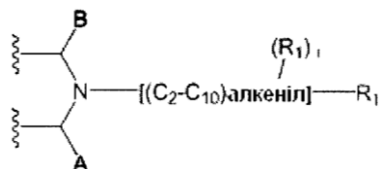


"-[(C₁-C₁₀)алкіл необов'язково заміщений R₁]_h-" , як використовується в даному документі у зв'язку з Z, означає що, коли h дорівнює 0, Z представляє собою зв'язок. Коли h дорівнює 1, Z-R₁, коли приєднана до піперидинового кільця, що несе A і B замісники, представляє собою



де; коли i дорівнює 0, (C₁-C₁₀)алкіл є незаміщеним R₁ групою у будь-якому положенні іншому, ніж при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники; i, коли i дорівнює 1 (тобто, (C₁-C₁₀)алкіл є необов'язково заміщеним R₁), необов'язково заміщений R₁ (C₁-C₁₀)алкіл є заміщеним R₁ групою при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники, і заміщений іншою незалежно вибраною R₁ групою при будь-якому атомі вуглецю (C₁-C₁₀)алкілу, включно при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники.

"-[(C₂-C₁₀)алкеніл необов'язково заміщений R₁]-" , як використовується в даному документі у зв'язку з Z, означає, що піперидинове кільце, що несе A і B замісники, представляє собою

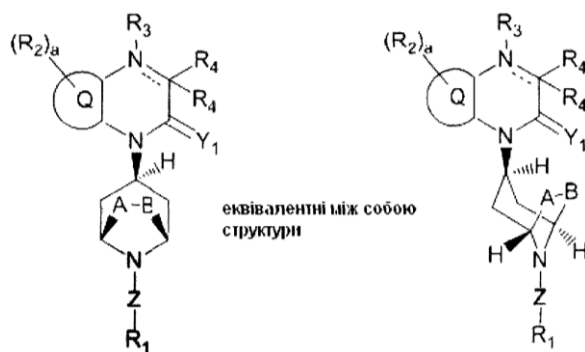


де; коли i дорівнює 0, (C₂-C₁₀)алкеніл є незаміщеним R₁ групою у будь-якому положенні ін-

шому, ніж при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники; i, коли i дорівнює 1 (тобто, (C₂-C₁₀)алкеніл є необов'язково заміщеним R₁), необов'язково заміщений R₁ (C₂-C₁₀)алкеніл є заміщеним R₁ групою при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники, і заміщений іншою незалежно вибраною R₁ групою при будь-якому атомі вуглецю (C₂-C₁₀)алкенілу, включно при атомі вуглецю, найбільш віддаленому від піперидинового кільця, що несе A і B замісники.

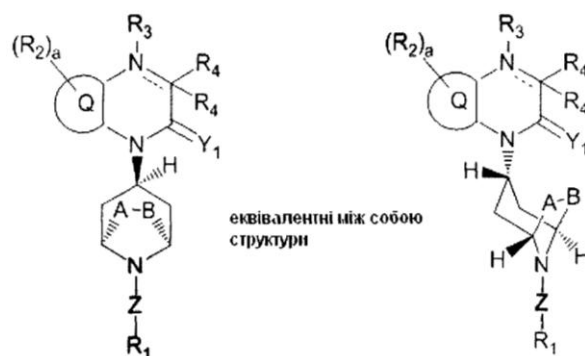
"(C₂-C₆)місток", як використовується в даному документі, означає вуглеводневий ланцюг, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, з'єднаний з двома атомами піперидинового кільця Формули (I) або Формули (II), з утворенням конденсованої біциклічної кільцевої системи. Наприклад, сполуки винаходу можуть включати (C₂-C₆)місток, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток). Приклади сполук винаходу включають сполуки з незаміщеним (C₂)містком, -CH₂-CH₂-, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₂)місток); ненасиченим (C₃)містком, -CH₂-CH₂-CH₂-, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₃)місток); ненасиченим (C₄)містком, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₄)місток); ненасиченим (C₅)містком, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₅)місток); або ненасиченим (C₆)містком, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (A-B можуть разом утворювати (C₆)місток). Приклади сполук, де A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток, включають сполуки, що містять наступні кільцеві системи: 8-азабіцикло[3.2.1]октан; 9-азабіцикло[3.3.1]нонан; 10-азабіцикло[4.3.1]декан; 11-азабіцикло[5.3.1]ундекан; i 12-азабіцикло[6.3.1]додекан. Приклади (C₂-C₆)містка, який необов'язково містить -HC=CH- в межах (C₂-C₆)містка, включають -HC=CH-, -CH₂-HC=CH-, -HC=CH-CH₂-, -CH₂-HC=CH-CH₂- і їм подібні. Приклади (C₂-C₆)містка, який необов'язково містить -O- в межах (C₂-C₆)містка, включають -CH₂-O-CH₂- (що містить 2 атоми вуглецю), -CH₂-O-CH₂-CH₂- і -CH₂-CH₂-O-CH₂- (кожний з яких містить 3 атоми вуглецю), -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂- і -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- (кожний з яких містить 4 атоми вуглецю) і їм подібні.

В сполуках винаходу, які містять місток, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (наприклад, A-B можуть разом утворювати (C₂-C₆)місток), наприклад, для сполуки Формули (II), типовими прикладами ендомістка є



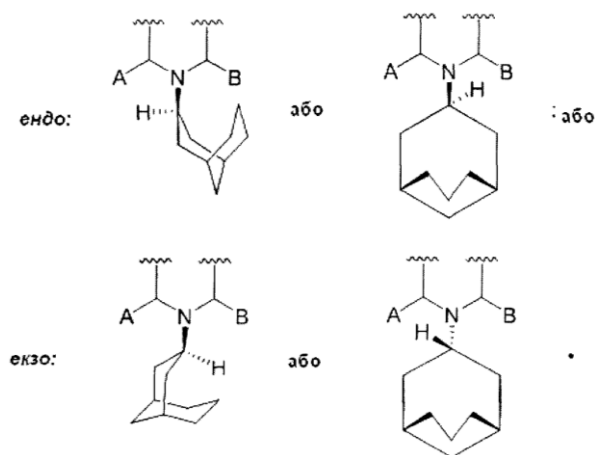
В сполуках винаходу, що містять місток, що з'єднує положення 2 і 6 піперидинового кільця (наприклад, A-B можуть разом утворювати (C₂-

C₆)місток), наприклад, для сполуки Формули (II), типовими прикладами екзо містка є



В сполуках винаходу, де -Z-R₁ група включає біциклічну групу, тоді така біциклічна група може мати дві орієнтації. Наприклад, для -Z-R₁ групи, що є -(C₆-C₁₄)біциклоалкілом, наприклад, біцик-

ло[3.3.1]нонанілом, приєднаним безпосередньо до атому азоту піперидинового кільця, можливі наступні орієнтації:



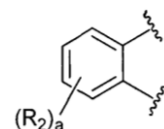
Коли перша група є "заміщеною однією або більше" другими групами, один або більше атомів водню першої групи замінений відповідною кількістю других груп. Коли кількість других груп є дві або більше, кожна друга група може бути такою ж самою або відмінною.

В одному з втілень, перша група є заміщеною до трьох другими групами.

В іншому втіленні, перша група є заміщеною однією або двома другими групами. В іншому

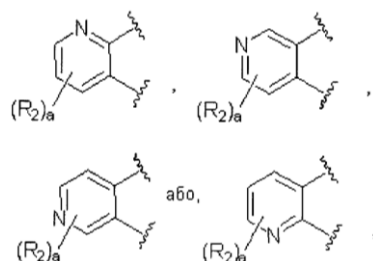
втіленні, перша група є заміщеною тільки однією другою групою.

Вираз "бензо", "бензогрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає

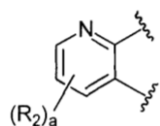


де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II).

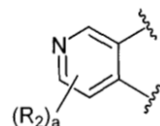
Вираз "піридино", "піридиногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



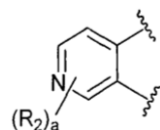
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена піридино Q група означає



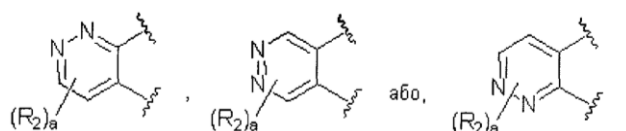
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піридино Q група означає



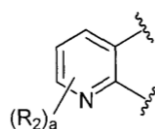
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піридино Q група означає



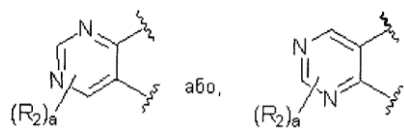
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піридино Q група означає



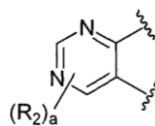
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена піридино Q група означає



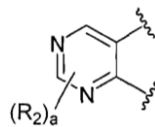
Вираз "піримідино", "піримідиногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



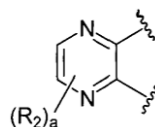
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена піримідино Q група означає



В іншому втіленні, необов'язково заміщена піримідино Q група означає

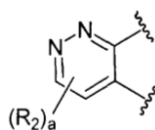


Вираз "піразино", "піразиногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає

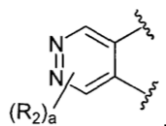


де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II).

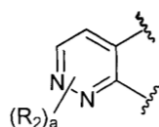
Вираз "піридазино", "піридазиногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



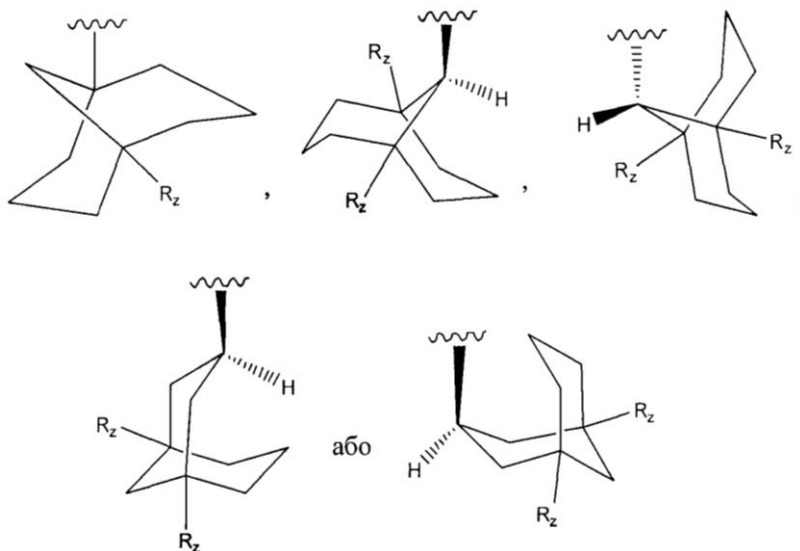
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піридазино Q група означає



В іншому втіленні, необов'язково заміщена піридазино Q група означає

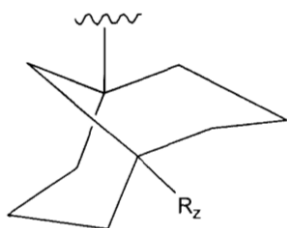


В одному з втілень, вираз "необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл", коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною R₁ групою, означає

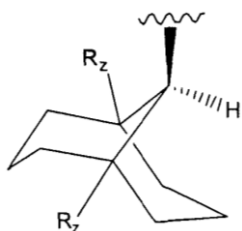


де R₂ має значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II).

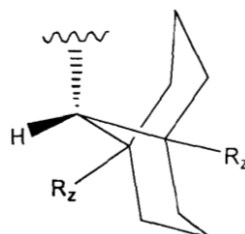
В одному з втілень, необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл означає



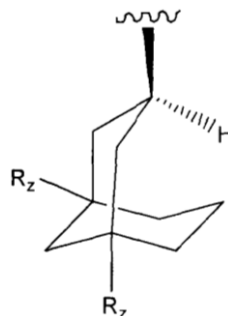
В іншому втіленні, необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл означає



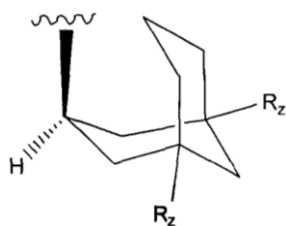
В іншому втіленні, необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл означає



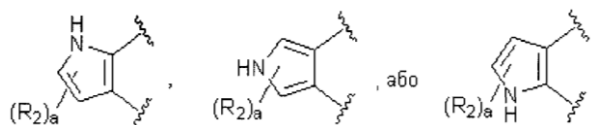
В іншому втіленні, необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл означає



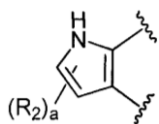
В іншому втіленні, необов'язково заміщений біцикло[3.3.1]ноніл означає



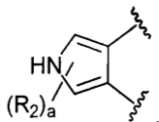
В одному з втілень, вираз "необов'язково заміщений $-(C_6-C_{14})$ біциклоалкіл" означає де пунктирна лінія означає присутність або відсутність зв'язку.



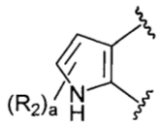
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена піроліно Q група означає



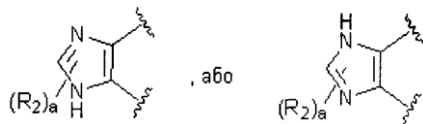
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піроліно Q група означає



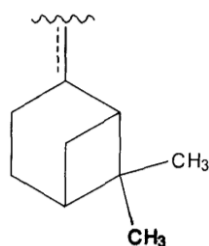
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піроліно Q група означає



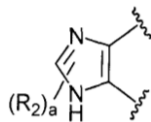
Вираз "імідазоліно", "імідазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



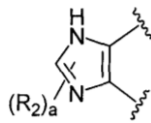
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена імідазоліно Q група означає



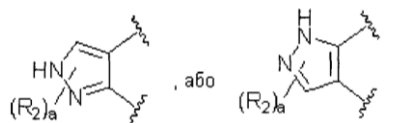
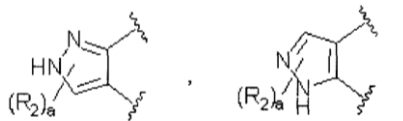
Вираз "піроліно", "піроліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



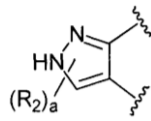
В іншому втіленні, необов'язково заміщена імідазоліно Q група означає



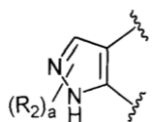
Вираз "піразоліно", "піразоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



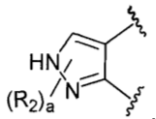
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена піразоліно Q група означає



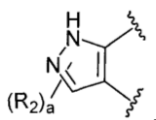
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піразоліно Q група означає



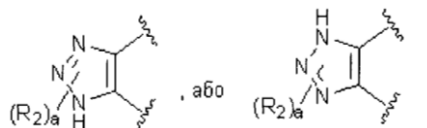
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піразоліно Q група означає



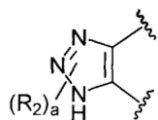
В іншому втіленні, необов'язково заміщена піразоліно Q група означає



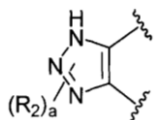
Вираз "триазоліно", "триазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



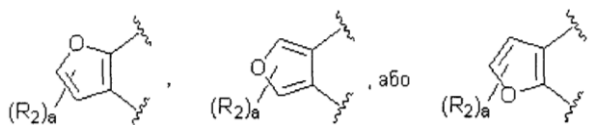
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена триазоліно Q група означає



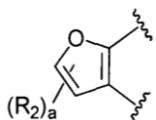
В іншому втіленні, необов'язково заміщена триазоліно Q група означає



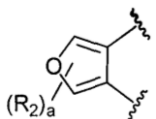
Вираз "фурано", "фураногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



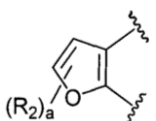
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена фурано Q група означає



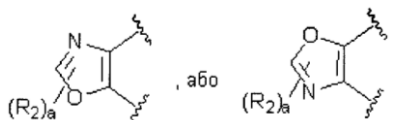
В іншому втіленні, необов'язково заміщена фурано Q група означає



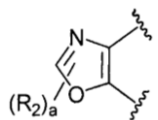
В іншому втіленні, необов'язково заміщена фурано Q група означає



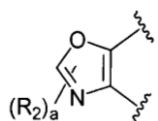
Вираз "оксазоліно", "оксазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



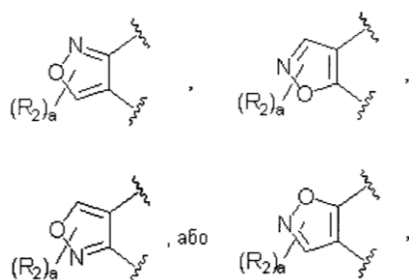
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена оксазоліно Q група означає



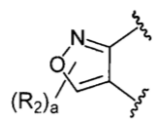
В іншому втіленні, необов'язково заміщена оксазоліно Q група означає



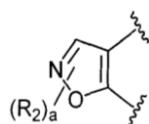
Вираз "ізоксазоліно", "ізоксазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



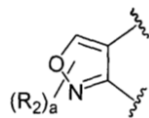
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена ізоксазоліно Q група означає



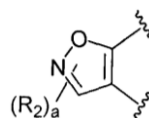
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізоксазоліно Q група означає



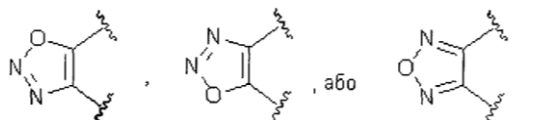
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізоксазоліно Q група означає



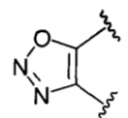
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізоксазоліно Q група означає



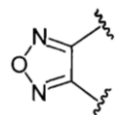
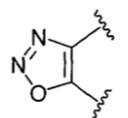
Вираз "оксадіазоліно", "оксадіазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



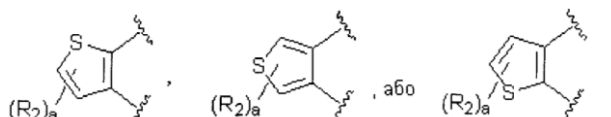
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена оксадіазоліно Q група означає



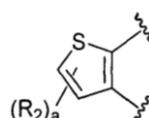
В іншому втіленні, необов'язково заміщена оксадіазоліно Q група означає



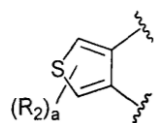
Вираз "тіофено", "тіофеногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



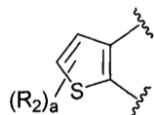
де R_2 і a мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена тіофено Q група означає



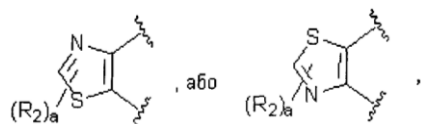
В іншому втіленні, необов'язково заміщена тіофено Q група означає



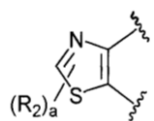
В іншому втіленні, необов'язково заміщена тіофено Q група означає



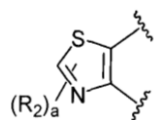
Вираз "тіазоліно", "тіазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



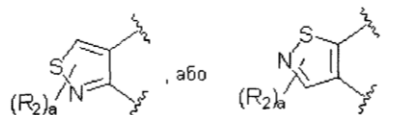
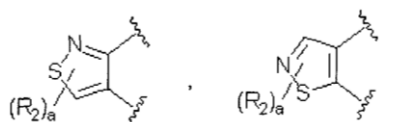
де R_2 і а мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена тіазоліно Q група означає



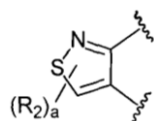
В іншому втіленні, необов'язково заміщена тіазоліно Q група означає



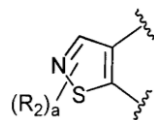
Вираз "ізотіазоліно", "ізотіазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



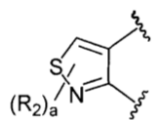
де R_2 і а мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена ізотіазоліно Q група означає



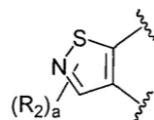
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізотіазоліно Q група означає



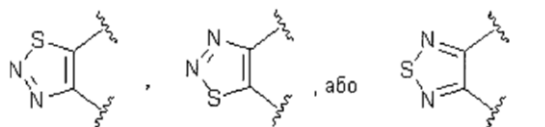
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізотіазоліно Q група означає



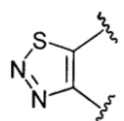
В іншому втіленні, необов'язково заміщена ізотіазоліно Q група означає



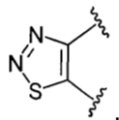
Вираз "тіадіазоліно", "тіадіазоліногрупа" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з необов'язково заміщеною Q групою, означає



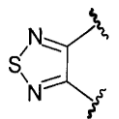
де R_2 і а мають значення як визначено вище для заміщених хіноксаліном піперидинових сполук Формул (I) і (II). В одному з втілень, необов'язково заміщена тіадіазоліно Q група означає



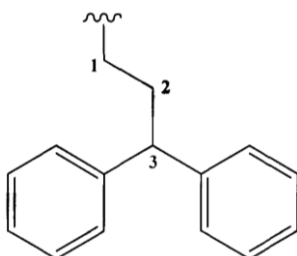
В іншому втіленні, необов'язково заміщена тіадіазоліно Q група означає



В іншому втіленні, необов'язково заміщена тіадіазоліно Q група означає

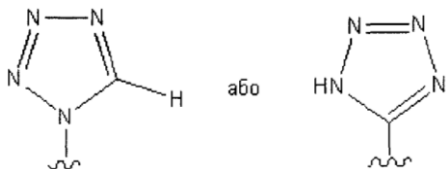


Вираз "3,3-дифенілпропіл-" і їм подібні, коли використовується у зв'язку з -Z-R₁ групою, означає

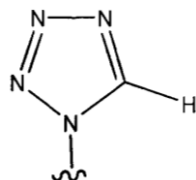


де 3 атом вуглецю пропілу, позначений номером 3 у наведеній вище структурі.

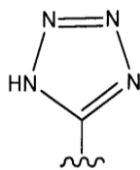
Вираз "тетразолілгрупа" означає



В одному з втілень, тетразолільна група означає



В іншому втіленні, тетразолільна група означає



Термін "тварина" включає, але не обмежується ними, людину або тварину, таких як дома-

шні тварини або велику рогату худобу, наприклад, корову, мавпу, бабуїна, шимпанзе, коня, вівцю, свиню, курча, індику, перепела, kota, собаку, мишу, пацюка, кроля або морську свинку.

Вираз "фармацевтично прийнятне похідне", як використовується у цьому документі, включає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, сольват, пролікарську форму, мічений радіоактивний ізотоп, стереоізомер, енантіомер, діастереомер, інші стереоізомерні форми, рацемічну суміш, геометричний ізомер і/або таутомер, наприклад, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки згідно з винаходом. В одному з втілень, фармацевтично прийнятне похідне є фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, міченим радіоактивним ізотопом, стереоізомером, енантіомером, діастереомером, іншою стереоізомерною формою, рацемічною сумішшю, геометричним ізомером і/або таутомером, наприклад, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки згідно з винаходом. В іншому втіленні, фармацевтично прийнятним похідним є фармацевтично прийнятна сіль, наприклад, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки згідно з винаходом.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль", як використовується у цьому документі, означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, що може бути одержана з заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, включаючи сіль, утворену з кислотної і основної функціональної групи, таких як азотна група заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. Ілюстративні приклади солей включають, але не обмежуються ними, сульфатні, цитратні, ацетатні, трифторацетатні, оксалатні, хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, бісульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, ізонікотинатні, лактатні, саліцилатні, гідроксидні, tartrate, олеатні, танатні, пантотенатні, бітатратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкоронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глютаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (тобто, 1,1'-метиле-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" також включає сіль одержану із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що має кислотну функціональну групу, таку як функціональна група карбонової кислоти і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної основи. Прийнятні основи включають, але не обмежуються ними, гідроксиди лужних металів таких як натрій, калій, цезій і літій; гідроксиди лужно-земельних металів таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк; амонієві і органічні аміни, такі як незаміщені або гідрокси-заміщені моно-, ді- або триалкіламіни; дициклогексиламін; трибутиламін; піридин; піколін; N-метил, N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс- або тріс-(2-гідрокси-(C₁-C₃)алкіламіни), такі як моно-, біс- або тріс-(2-гідроксиетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін або тріс-(гідроксиметил)метиламін, N,N-ді-[(C₁-C₃)алкіл]-N-(гідрокси-(C₁-C₃)алкіл)-аміни, такі як N,N-диметил-N-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін; N-метил-D-

глюкамін; і амінокислоти такі як аргінін, лізин і їм подібні. Спеціалісту даної галузі буде очевидним що, наприклад, кислотно-адитивні солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки можуть бути одержані за допомогою реакції сполук з прийнятною кислотою за допомогою різноманітних відомих способів.

Описаний в цьому документі винахід, призначений також охопити всі сольвати заміщених хіноксаліном піперидинових сполук. "Сольвати" відомі в цій галузі і передбачають комбінацію, фізичне поєднання і/або сольватацію заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки з молекулою розчинника, наприклад, дисольват, моносольват або гемісольват, коли співвідношення молекула розчинника : молекула заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки складає 2:1, 1:1 або 1:2, відповідно. Це фізичне поєднання включає зміновані ступені іонного і ковалентного зв'язування, включаючи водневі зв'язки. В окремих випадках, сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну ґратку кристалічної твердої речовини. Таким чином, "сольват", як використовується у цьому документі, охоплює і рідкофазні і виділювані сольвати. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука винаходу може бути присутньою як сольватована форма з фармацевтично прийнятним розчинником, таким як вода, метанол, етанол і їм подібні, і передбачається, що винахід включає обидві як сольватовану так і несольватовану форми заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. Термін "гідрат" стосується окремої підгрупи сольватів, тобто, де молекулою розчинника є молекула води, гідрати включені в межі сольватів винаходу. Одержання сольватів відомо в цій галузі. Наприклад, M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), описує одержання сольватів флюконазолу з етилацетатом і з водою. Подібні способи одержання сольватів, гемісольватів, гідратів і їм подібних описані у E.C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1): Article 12 (2004) і A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Типовий, необмежувачий процес включає розчинення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки у відповідній кількості відповідного розчинника (органічного, воді або їх суміші) при температурах приблизно від 20°C до приблизно 25°C, охолодження розчину при швидкості достатньої для утворення кристалів і виділення кристалів за допомогою відомих способів, наприклад, фільтрації. Аналітичні методи, наприклад, інфрачервона спектроскопія, можуть використовуватися для демонстрації присутності розчинника у кристалі сольвату.

Описаний в цьому документі винахід також охоплює всі пролікарські форми заміщених хіноксаліном піперидинових сполук. "Пролікарські форми" відомі в цій галузі і, в той час як нема необхідності проявляти будь-яку фармацевтичну активність як таку, розглядаються як сполуки з будь-яким ковалентно зв'язаним носієм(ями), що вивільнюють активну сполуку, розглядаються як сполуки з будь-яким(и) ковалентно зв'язаним(и) носієм(и), що вивільнюють активну вихідну лікар-

ську речовину *in vivo*. Загалом, такі пролікарські форми будуть функціональним похідним заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки Формули (I) або Формули (II), що здатне легко перетворюватися *in vivo*, наприклад, метаболізує у необхідну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку Формули (I) або Формули (II). Стандартні методики вибору і одержання прийнятних похідних пролікарських форм описані, наприклад, у *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug i Enzyme Targeting, Part A", K. Widder et al. eds., Vol. 112 y *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design i Application of Prodrugs", Chapter 5 (pp. 113-191) y *A Textbook of Drug Design i Development*, P. Krosgaard-Larsen i H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard et al., *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard et al., *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); і Kakeya et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984).

Крім того, один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки можуть бути замінені ізотопом водню, вуглецю або інших атомів. Такі як "мічена радіоактивним ізотопом", "мічена радіоактивним ізотопом форма", і їм подібні форми заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, кожна з яких включена в межі винаходу, є придатними для використання як дослідницькій і/або діагностичний засоби при дослідженні фармакінетики метаболізму і дослідженні зв'язування. Прикладами ізотопів, що можуть бути включені у заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку винаходу включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , і ^{36}Cl , відповідно. Мічені радіоактивним ізотопом сполуки винаходу можуть бути одержані за допомогою способів, відомих в цій галузі. Наприклад, мічені тритієм сполуки Формули I, можуть бути одержані шляхом введення тритію у конкретну сполуку Формули I, наприклад, шляхом каталітичного дегалогування з використанням тритію. Цей спосіб може включати взаємодію відповідним чином галоген-заміщеного прекурсора сполуки Формули (I) або Формули (II) з газоподібним тритієм у присутності прийнятного каталізатора, наприклад, Pd/C, у присутності або відсутності основи. Інші прийнятні способи одержання мічених тритієм сполук можна знайти у Filer, *Isotopes in the Physical i Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Spoluки (Part A)*, Chapter 6 (1987). ^{14}C -мічені сполуки можуть бути одержані застосуванням вихідних матеріалів, що мають ^{14}C вуглець.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука може містити один або більше асиметричних центрів і таким чином може приводити до утворення енантіомерів, діастереомерів і інших стереоізомерних форм. Винахід також призначений охопити всі такі можливі форми також як і їх рацемічні і розділені форми або будь-які їх суміші. Коли заміщений хіноксаліном піперидин містить олефіновий подвійний зв'язок або інший центр геометричної асиметрії і якщо не вказано інакше,

передбачається включити всі "геометричні ізомери", наприклад, обидва E і Z геометричні ізомери. Всі "таутомери", наприклад, кетон-нольні, амід-імідні, лактам-лактим, енамін-імін, амін-імін і енамін-єнімін таутомери, також охоплюються даним винаходом.

Як використовується в цьому документі, терміни "стереоізомер", "стереоізомерна форма" і їм подібні є загальними термінами для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки орієнтацією їх атомів у просторі. Вони включають енантіомери і ізомери сполук з більше ніж одним хіральним центром, що не є дзеркальними відображеннями один одного ("діастереомери").

Термін "хіральний центр" стосується атому вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи.

Термін "енантіомер" або "енантіомерний" стосується молекули, що не накладається на його дзеркальне відображення і тому є оптично активною, де енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку і його дзеркальне відображення обертає площину поляризації світла в протилежному напрямку.

Термін "рацемічна" відноситься до суміші рівних частин енантіомерів та, які є оптично неактивними.

Термін "розділення" стосується відокремлення або концентрування, або зменшення кількості однієї з двох енантіомерних форм молекули.

Оптичні ізомери заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки можуть бути одержані за допомогою відомих методів таких як хіральна хроматографія або утворення діастереомерних солей із оптично активної кислоти або основи.

Вираз "ефективна кількість", коли використовується у зв'язку з піперидиновою сполукою хіноксалін-заміщеного типу, означає кількість ефективну для: (a) лікування або попередження Стану; (b) очевидне інгібування функції ORL-1 рецептора в клітині; або (c) очевидне активування функції ORL-1 рецептора в клітині.

Вираз "ефективна кількість", коли використовується у зв'язку з іншим терапевтичним агентом означає кількість для забезпечення терапевтичного ефекту терапевтичного агента.

Терміни "модулювати", "модулювання" і їм подібні, як використовується в даному документі, по відношенню до ORL-1 рецептора означають опосередкування фармакодинамічної відповіді (наприклад, анальгезія) у тварини шляхом (i) інгібування або активування рецептора або (ii) безпосереднього або опосередкованого впливу на нормальну регуляцію активності рецептора. Сполуки, що модулюють активність рецепторів включають агоністи, часткові агоністи, антагоністи, змішані агоністи/антагоністи, змішані часткові агоністи/антагоністи і сполуки, що безпосередньо або опосередковано впливають на регуляцію активності рецептора.

Як використовується в цьому документі, сполуку, що зв'язується з рецептором і імітує регулятивну(регулятивні) дію(дії) ендogenous ліганда, визначають як "агоніст". Як використовується в цьому документі, сполуку, що зв'язується з рецептором і тільки частково діє як агоніст визнача-

ють як "частковий агоніст". Як використовується в цьому документі, сполуку, що зв'язується з рецептором, але не здійснює регуляторної дії, але в деякій мірі блокує зв'язування іншого агента з рецептором визначають як "антагоніст". (See Ross і Kenakin, Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action і the Relationship Between Drug Concentration і Effect, Chapter 2 in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 31-32 (J.G. Hardman, L.E. Limbird і A.Goodman-Gilman eds., 10th ed 2001).

Термін "MeOH" означає метанол, тобто, метиловий спирт.

Термін "EtOH" означає етанол, тобто, етиловий спирт.

Термін "Et₂O" означає діетиловий етер, тобто, етоксиетан.

Термін "ТГФ" означає тетрагідрофуран.

Термін "DMF" означає N,N-диметилформамід.

Термін "DCM" означає метиленхлорид, тобто, дихлорметан або CH₂Cl₂.

Термін "DCE" означає дихлоретан.

Термін "EtOAc" означає етилацетат.

Термін "MeCN" означає ацетонітрил.

Термін "DMCO" означає диметилсульфоксид, тобто, метилсульфінілметан.

Термін "AcOH" означає оцтову кислоту.

Термін "NH₄Cl" означає хлорид амонію.

Термін "NH₄OH" означає гідроксид амонію.

Термін "TEA" означає триетиламін.

Термін "TMA" означає триметиламін.

Термін "DIEA" означає N,N-ді-ізо-пропілетиламін або N-етил-N-ізо-пропілпропан-2-амін.

Термін "NaH" означає гідрид натрію.

Термін "DMAP" означає 4-диметиламінопіридин.

Термін "HOBT" означає 1-гідроксисбензотриазол.

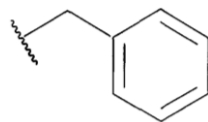
Термін "WSCl" означає водорозчинний карбодіїмід, наприклад, N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід.

Термін "DIC" означає 1,3-діізопропілкарбодіїмід, тобто, N,N'-метандіілідендіпропан-2-амін.

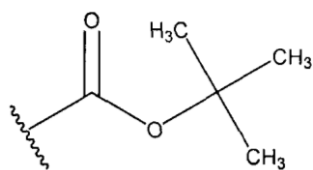
Термін "TMSCl" означає триметилсилілхлорид або (CH₃)₃SiCl.

Термін "TFFA" означає ангідрид трифтороцтової кислоти або ангідрид 2,2,2-трифтороцтової кислоти.

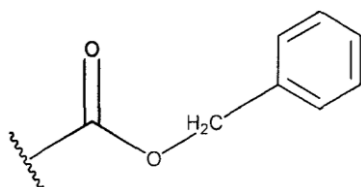
Термін "Bn" означає бензил або



Термін "BOC" означає трет-бутилоксикарбоніл або



Термін "CBZ" означає бензилоксикарбоніл або



Термін "3ЗК" (IBD) означає запальне захворювання кишечника.

Термін "СПК" (IBS) означає синдром подразненого кишечника.

Термін "АЛС" (ALS) означає амітрофічний латеральний склероз.

Вирази "лікування", "терапія" і їм подібні включають покращення або припинення Стану або його симптомів. В одному з втілень, терапія включає пригнічення, наприклад, зменшення загальної частоти епізодів Стану або його симптомів.

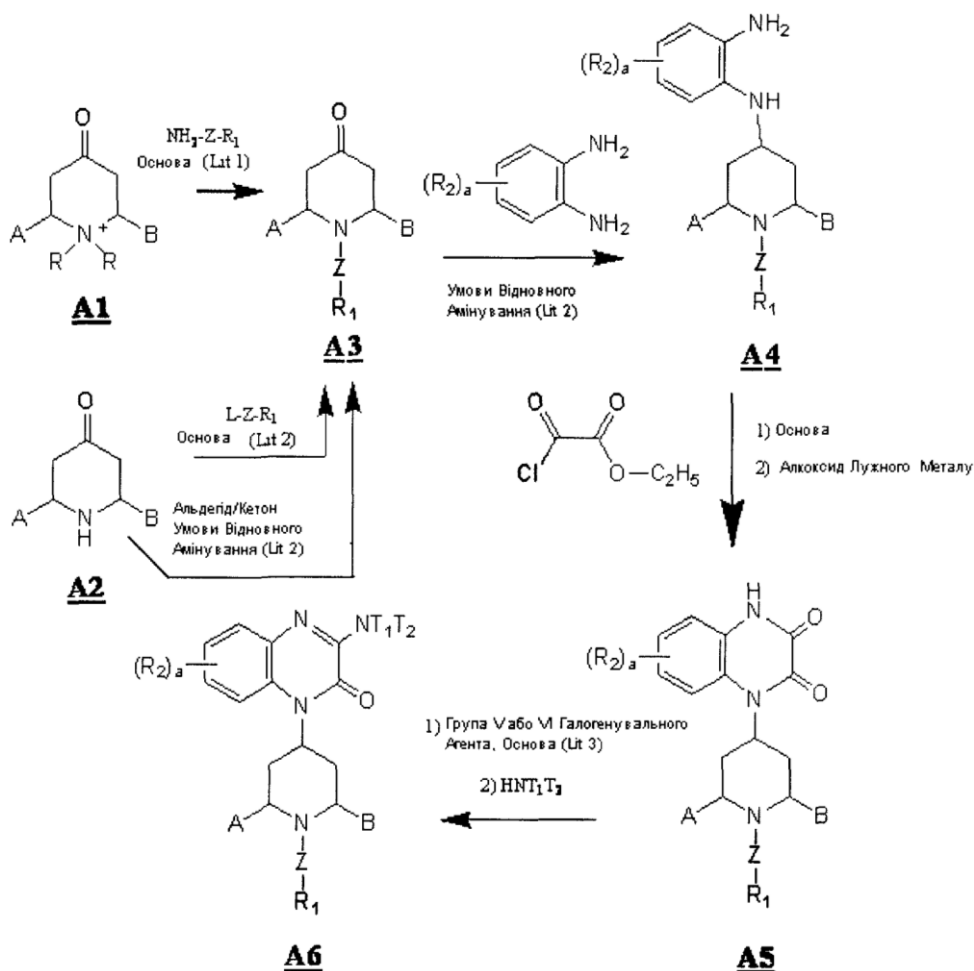
Вирази "попередження" і їм подібні включають уникнення початку Стану або його симптомів.

Термін "розлад" включає, але не обмежується ними, Стани, що визначені вище.

4.4 Способи одержання заміщених хіноксаліном піперидинових сполук

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки можуть бути одержані, використовуючи стандартний органічний синтез, приймаючи до уваги представлений опис і включаючи наступні ілюстративні способи, показані у наведених нижче схемах, де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T_1 , T_2 , T_3 , Q , Y_1 , Y , Z , A , B , а і пунктирна лінія мають значення визначені вище, L означає групу галогену, що відходить, таку як Br або I , L' означає F або Cl , R означає $-(C_1-C_4)$ алкіл або $-CF_3$, R' означає $-(C_1-C_4)$ алкіл і u дорівнює цілому числу 1 або 2.

Схема А

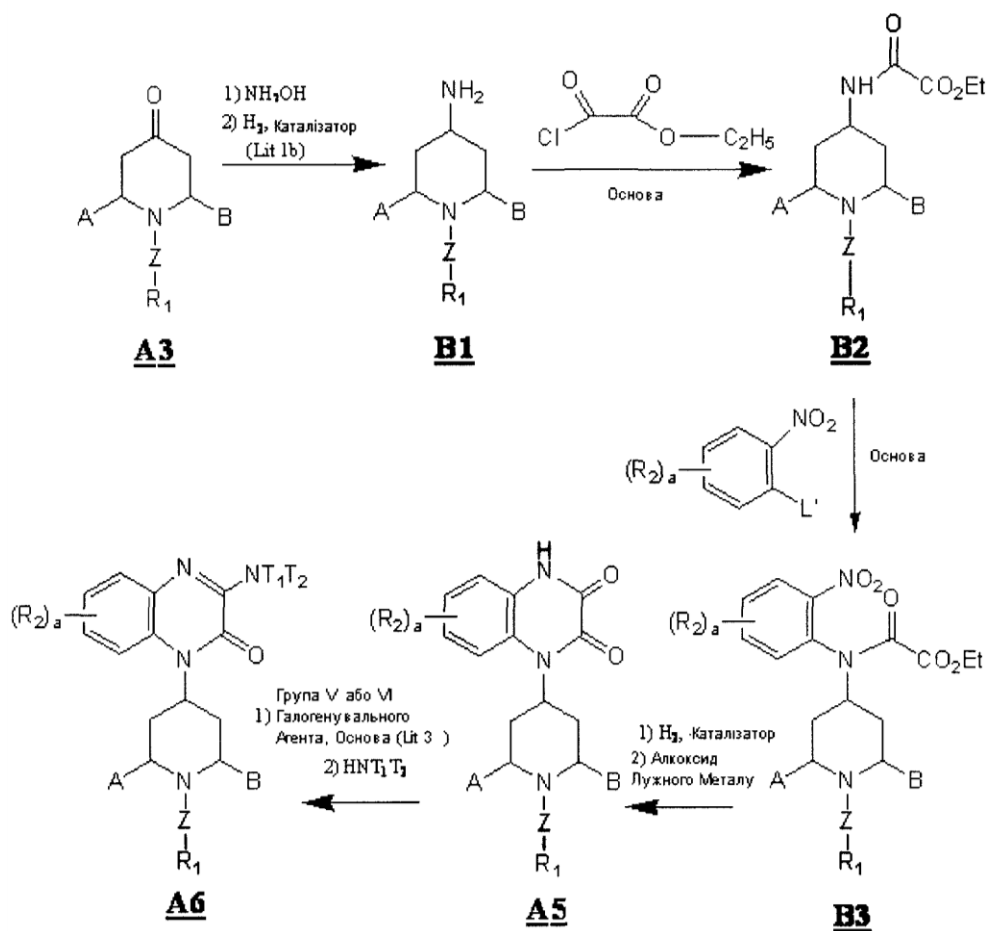


У Схемі А і інших схемах, "Lit 1" стосується методик, описаних у публікаціях D.A. Tortolini і M. A. Poss, Org. Lett. 1:1261 (1999) і/або Міжнародній РСТ Публікації № WO 2005/075459 А1 заявника Euro-Celtique S.A., "Lit 2" стосується методик, описаних у Патенті США № 6,635,653 by Goehring et al., і "Lit 3" стосується методик, описаних у публікації J. Dudash et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(21):4793-4796 (2005).

Сполуки формули А1 і А2 є доступними у продажу або можуть бути одержані за допомогою способів відомих в цій галузі.

Сіль піперидинію структури А1 може бути піддана взаємодії з первинним аміном у прийнятному розчиннику такому як етанол в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником у присутності основи такої як карбонат калію як описано у посиланні для "Lit 1" з одержанням 1-(заміщеного)піперидин-4-ону сполуки А3. Як описано у посиланні для "Lit 2", сполука А3 може також бути одержана шляхом алкілювання піперидин-4-ону структури А2 алкілбромідом або алкілйодидом у прийнятному розчиннику такому як диметилформамід, ацетонітрил або диметилсульфоксид у присутності неорганічної основи такої як карбонат калію або органічної основи такої як діізопропілетиламін. Як описано у посиланні для "Lit 2", сполука А3 може також бути одержана шляхом відновного амінування сполуки А2 альде-

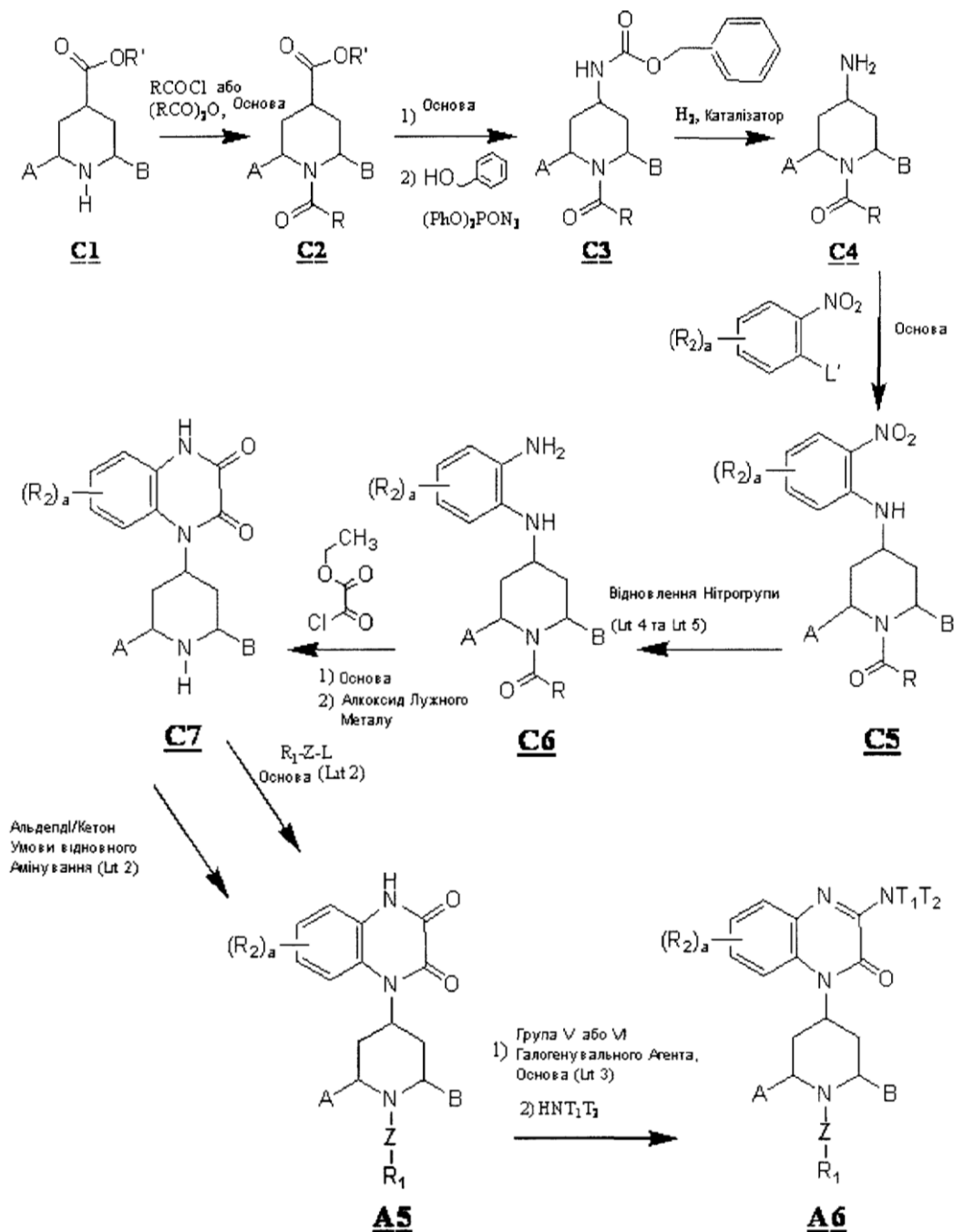
гідом або кетоном з використанням або триацетоксиборогідриду натрію або ціаноборогідриду натрію у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або метанол, відповідно. Сполука А3 потім може бути відновно амінована заміщеним або незаміщеним 1,2-фенілендіаміном з використанням триацетоксиборогідриду натрію або ціаноборогідриду натрію у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або метанол, відповідно, з одержанням сполуки А4, як описано у посиланні для "Lit 2". Сполука А4 може бути розчинена у прийнятному розчиннику такому як толуол і піддана взаємодії з етил 2-хлор-2-оксоацетатом у присутності основи такої як триетиламін з наступною обробкою алкоксидом лужного металу таким як етоксид натрію у прийнятному розчиннику такому як метанол або етанол з одержанням сполуки А5. Сполука А5 може бути розчинена у прийнятному розчиннику такому як толуол і, як описано у посиланні для "Lit 3", піддана взаємодії з групою V або VI галогенувального агента, такого як тіонілхлорид, оксихлорид фосфору або пентахлорид фосфору і основи такої як діізопропілетиламін, де проміжну сполуку, що утворюється, і яка вважається, що містить 3-хлорхіноксалін-2-он, потім піддають взаємодії з бажаним аміном, наприклад, HNT_1T_2 , одержуючи сполуку А6, як показано у Схемі А.

Схема В

У Схемі В і інших схемах, "Lit 1b" стосується методик, описаних у Міжнародній РСТ Публікації № WO 2005/075459 A1 заявника Euro-Celtique S.A.

Як описано у посиланні для "Lit 1b", сполука **A3** може бути піддана взаємодії з 50% водним гідроксиламіном у прийнятному розчиннику такому як гексани, забезпечуючи проміжний гідроксиламін, який може бути перетворений на оксим шляхом зневоднення у прийнятному розчиннику такому як толуол в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником, з використанням апарата Діна-Старка. Проміжне оксиму може бути відновлене до первинного аміну сполуки **B1** шляхом каталітичного гідрування, з використанням каталізатора такого як родій на оксиді алюмінію у прийнятному розчиннику такому як етанол у атмосфері водню при тиску 1 атм або більше у придатному апараті такому як гідрогенезатор

Парра. Гідрогенезатор відповідно до посилання для "Lit 1b". Сполука **B1** може бути піддана взаємодії з етил 2-хлор-2-оксоацетатом у присутності основи такої як триетиламін з одержанням сполуки **B2**. Сполука **B2** може бути піддана взаємодії з заміщеним або незаміщеним 2-гало-1-нітробензолом (де гало є фторидом або хлоридом) у присутності основи такої як карбонат калію у прийнятному розчиннику такому як ацетонітрил в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником з одержанням сполуки **B3**. Сполука **B3** може бути оброблена каталізатором гідрогенезації таким як нікель Ренея у прийнятному розчиннику такому як етанол у атмосфері водню, і продукт відразу обробляють алкоксидом лужного металу таким як етоксид натрію у прийнятному розчиннику такому як метанол або етанол з одержанням сполуки **A5**, яка може бути перетворена на сполуку **A6** як описано у Схемі А.

Схема С

У Схемі С і інших схемах, "Lit 4" стосується посилання P.N. Rylander, Hydrogenation Methods, Academic Press, 104-116 (1994), яке забезпечує перегляд способів придатних для відновлення нітрогруп, і "Lit 5" стосується методик відновлення Зініна, описаних у посиланні Porter, Organic Reactions, 20:455-481 (1973).

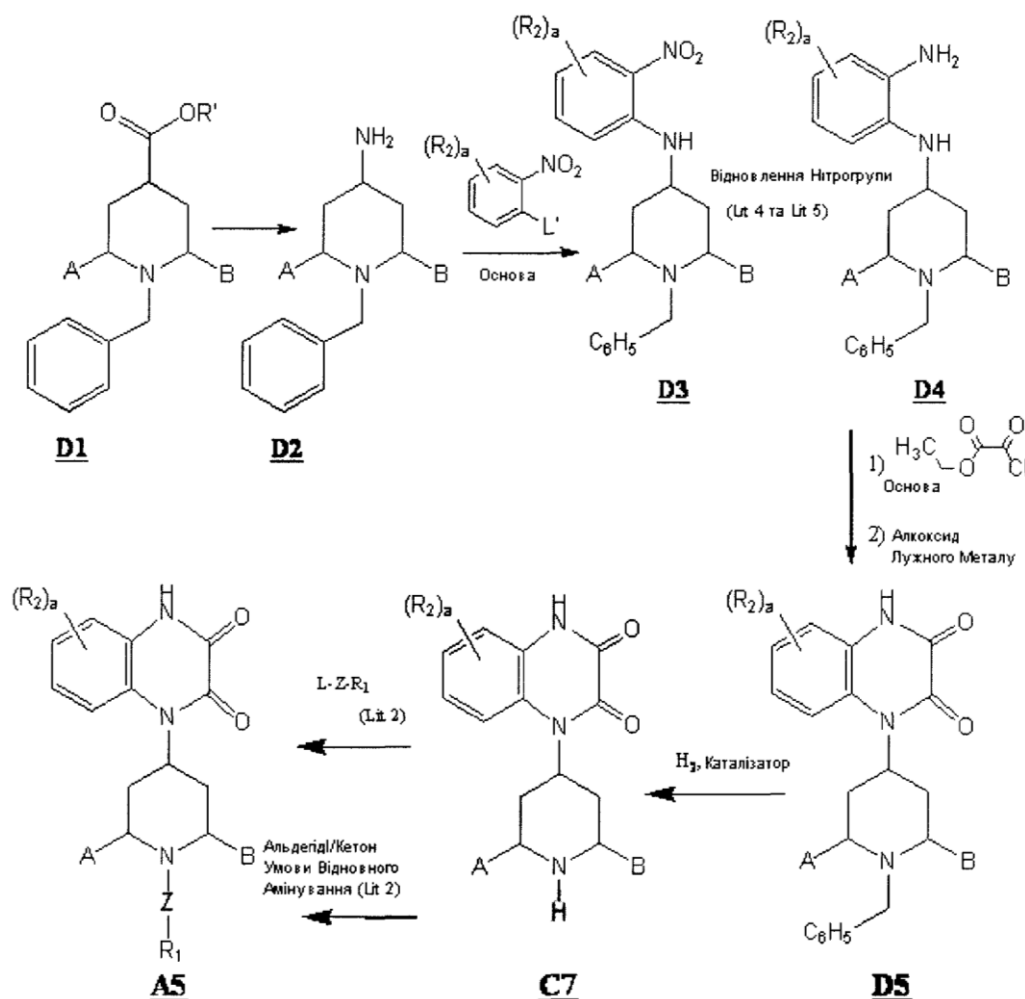
Сполуку формули C1 є доступною у продажу або може бути одержана за допомогою способів

відомих в цій галузі. Сполука C1 може бути піддана взаємодії з хлорангідридом RCOCl, таким як 2,2,2-трифторацетилхлорид або ангідридом (RCO)₂O, таким як 2,2,2-ангідрид трифтороцтової кислоти, і основою такою як триетиламін у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або тетрагідрофуран, з одержанням сполуки C2. Сполука C2 може бути перетворена на сполуку C3 протягом двостадійної процедури шляхом

гідролізу естеру, що приводить до карбонової кислоти з використанням прийнятної основи такої як водна NaOH, з наступною обробкою дифеніл-фосфоразидатом ("(PhO) $_2\text{P}(=\text{O})\text{N}_3$ ") і фенілметанолом ("BnOH") за умов реакції перегрупування Курціуса. Бензилоксикарбонільна група сполуки C3 потім може бути видалена в умовах гідрогенлізу з використанням каталізатора благородних металів, наприклад, паладію на вугіллі, у атмосфері водню, з одержанням сполуки C4. Сполука C4 може бути піддана взаємодії з заміщеним або незаміщеним 2-гало-1-нітробензолом (де гало є фторидом або хлоридом) (подібно до стадій, описаних у Схемі В) з одержанням сполуки C5. У наступній стадії, сполука C5 може бути перетворена на сполуку C6, з використанням каталізатора такого як нікель Ренея у прийнятному розчиннику такому як етанол, у атмосфері водню, як описано у посиланні для "Lit 4". Сполу-

ка C5 також може бути перетворена на сполуку C6 за допомогою хімічних засобів, таких як хлоридів, що містять Zn, Sn(II) або Fe, або з використанням сульфідів, або полісульфідів за допомогою реакції відновлення Зініна, як описано у посиланні для "Lit 5". Сполука C6 потім може бути оброблена етил 2-хлор-2-оксоацетатом і основою такою як триетиламін, у прийнятному розчиннику такому як толуол, з наступною обробкою алкоксидом лужного металу таким як етоксид натрію у прийнятному розчиннику такому як етанол з одержанням сполуки C7. Сполука A5 може бути одержана шляхом алкілювання сполуки C7 алкілбромідом або алкілідидом, або шляхом відновного амінування сполуки C7 альдегідом або кетоном, як описано кожне з них у Схемі А. Потім, сполука A5 може бути перетворена на сполуку A6, як описано у Схемі А.

Схема D



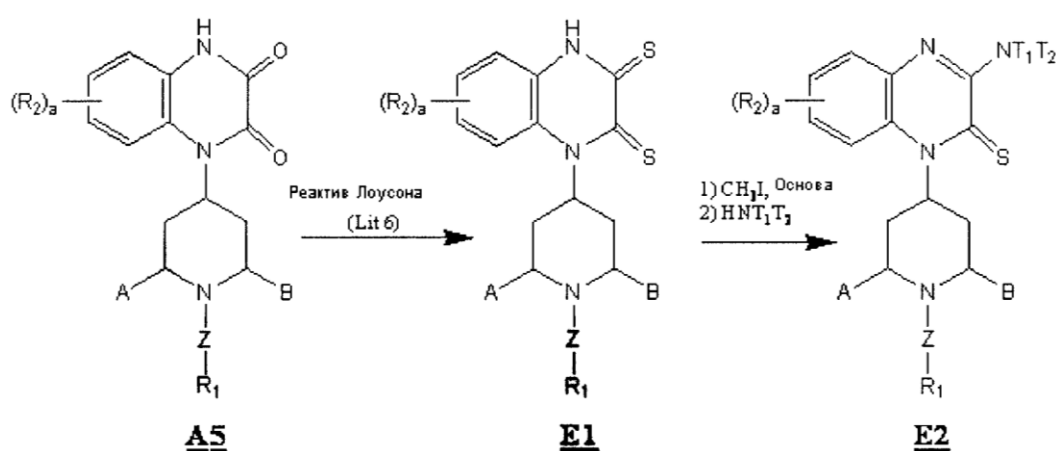
Сполуку формули D1 є наявною у продажу або може бути одержана із сполуки C1 за допомогою способів відомих у цій галузі. Сполука D2 може бути одержана із сполуки D1 за допомогою способу подібного до способу для одержання

сполуки C4 із сполуки C1 у Схемі С Сполука D2 може бути піддана взаємодії з заміщеним або незаміщеним 2-гало-1-нітробензолом (де гало є фторидом або хлоридом) (подібно до стадій, описаних у Схемі В) з одержанням сполуки D3.

Унаступній стадії (подібно до стадій, описаних у Схемі В), сполука D3 може бути перетворена на сполуку D4 шляхом обробки каталізатором гідрогенезації таким як нікель Ренея у прийнятному розчиннику такому як етанол, у атмосфері водню, або за допомогою хімічних засобів, з використанням відновлюючого агента такого як хлорид Zn, Sn(II) або Fe, або з використанням сульфідів, або полісульфідів за допомогою реакції відновлення Зініна, як описано у Схемі С. Надалі (подібно до стадій, описаних у Схемі А), сполука D4 може бути оброблена етил 2-хлор-2-оксоацетатом у присутності основи такої як триетиламін, з наступною обробкою алкоксидом лужного металу та-

ким як етоксид натрію у прийнятному розчиннику такому як етанол з одержанням сполуки D5. Сполука D5 може бути гідролізована з використанням каталізатора благородних металів, наприклад, паладію на вугіллі, у прийнятному розчиннику такому як метанол або етанол, у атмосфері водню з одержанням сполуки С7. Сполука А5 може бути одержана шляхом алкілювання сполуки С7 алкілбромідом або алкілйодидом, або шляхом відновного амінування сполуки С7 альдегідом або кетоном (подібно до стадій, описаних у Схемі А). Потім, сполука А5 може бути перетворена на сполуку А6 як описано у Схемі А.

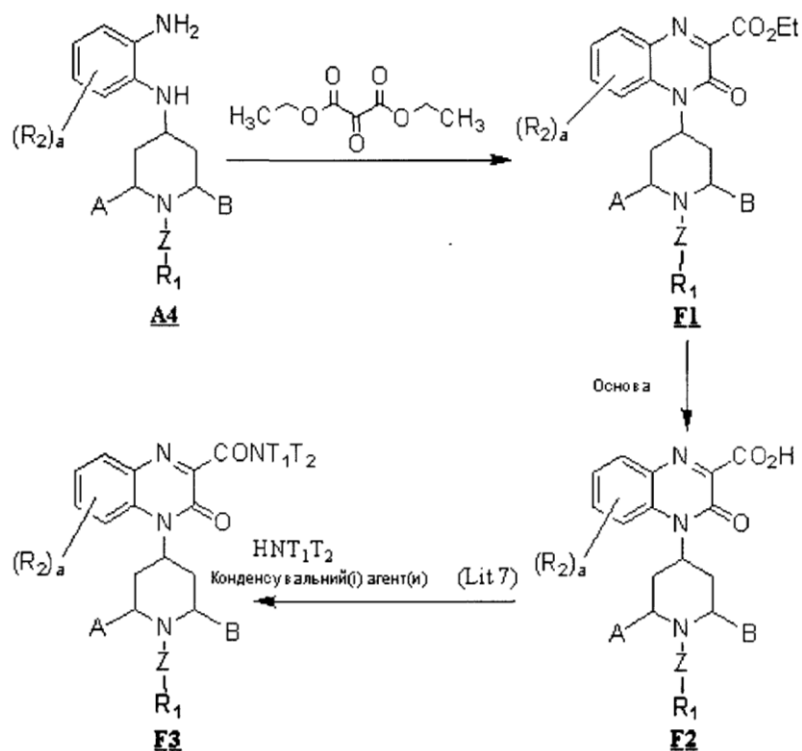
Схема Е



У Схемі Е і інших схемах, "Lit 6" стосується посилання S.O. Lawesson et al., Bull. Soc. Chim. Belg., 86:679 (1977).

Сполука Е1, що містить хіноксалін-2,3(1Н,4Н)-дитіон, може бути одержана шляхом, наприклад, взаємодії Сполуки А5 (тобто, яка містить хіноксалін-2,3(1Н,4Н)-діон) з реактивом Луусона (тобто, 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід) відповідно до процедури, описаної у посиланні для "Lit 6". В одному з втілень, Сполука Е1 може бути одержана

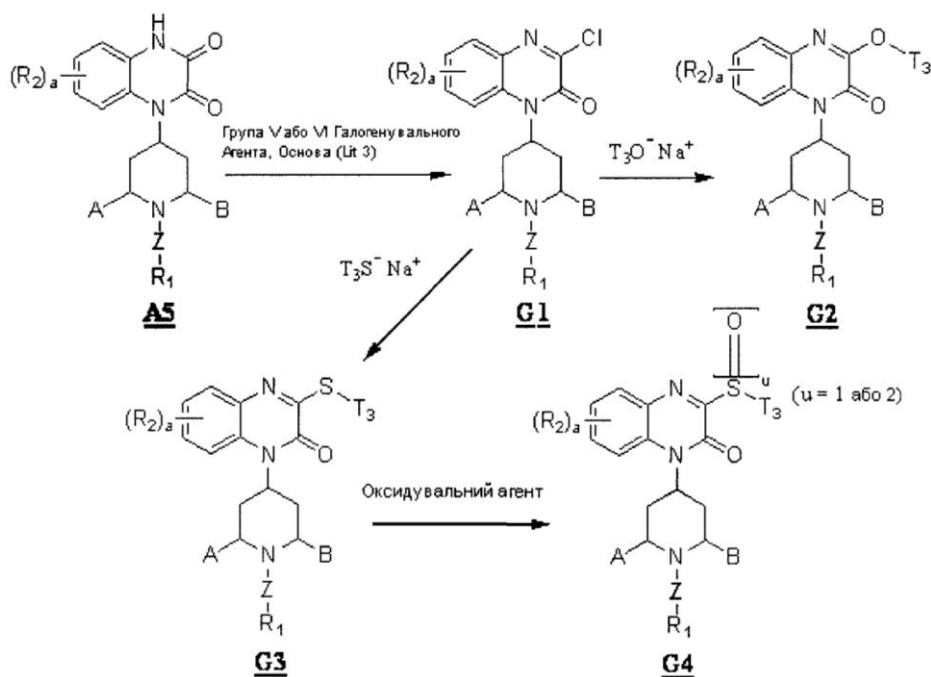
на шляхом взаємодії Сполуки А5 з реактивом Луусона у неполярному розчиннику такому як ТГФ або толуол при температурі приблизно 100°C протягом приблизно 2-3 годин, як продемонстровано вище. Потім, сполука Е2 може бути одержана із сполуки Е1 за допомогою способу аналогічного описаному у Схемі А для одержання сполуки А6 із сполуки А5, за винятком того, що замість тіонілхлориду, використовували метилйодид.

Схема F

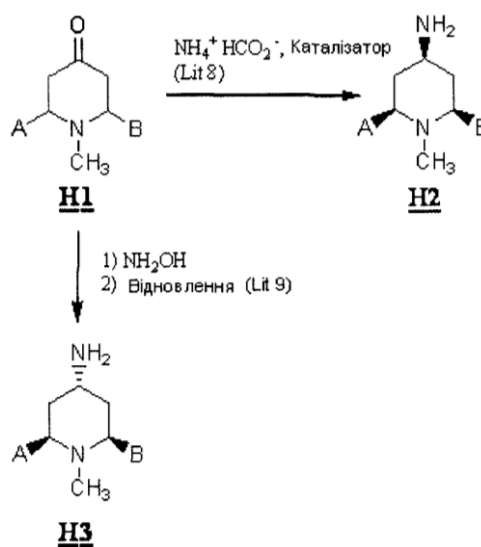
У Схемі F і інших схемах, "Lit 7" стосується посилань у Biochem. Biophys. Res. Commun. 63:99 (1975) і/або Science 211:586 (1981).

Сполука A4 і діетил 2-оксomalонат можуть бути розчинені у розчиннику з високою температурою кипіння такому як толуол або ксилен і нагріті в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником з азеотропним видаленням води, одержуючи сполуку F1. Сполука F1 може бути гідролізована з одержанням карбонової кислоти F2 шляхом обробки основою, такою як водна NaOH, у розчиннику за прийнятних умов такому

як метанол або етанол при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C . Після завершення гідролізу, реакційну суміш нейтралізують, наприклад, розведеною HCl, з одержанням сполуки F2. Сполука F2 може бути перетворена на похідне амід F3 шляхом обробки конденсувальним агентом, таким як N-(3,3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід і триетиламін, і прийнятим аміном, наприклад, HNT_1T_2 показаним у схемі, у розчиннику, такому як ДМФ, з одержанням сполуки F3, наприклад, відповідно до процедури, описаної у посиланні для "Lit 7".

Схема G

Сполука G1 може бути одержана шляхом хлорування сполуки A5, наприклад, шляхом додавання хлорувального агента, такого як тіонілхлорид, оксихлорид фосфору або пентахлорид фосфору до суміші сполуки A5, ДМФ і основи такої як триетиламін у розчиннику з високою температурою кипіння, такому як толуол або ксилен, в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником таких як описані у посиланні для "Lit 3". Сполука G1 може бути перетворена на сполуку G2 шляхом взаємодії вказаної вище з прийнятним алкоксидом, наприклад, алкоксидом натрію, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ДМФ або алкоксиду у спирті, з одержанням сполуки G2. За допомогою подібної процедури, але з прийнятним тіоалкоксидом, наприклад, тіоалкоксидом натрію, сполука G1 може бути перетворена на сполуку G3, що містить тіоалкоксид, у прийнятному розчиннику з одержанням сполуки G3. Сполука G3 може бути окисована з одержанням сульфоксиду ($u=1$) або сульфону ($u=2$) сполуки G4 шляхом взаємодії сполуки G3 з окисдувальним агентом, таким як оксон, у прийнятному розчиннику, наприклад, як описано у K.S. Webb, "A Mild, Inexpensive, and Practical Oxidation of Sulfides", *Tetrahedron Let.*, 35(21):3457-3460 (1994).

Схема H

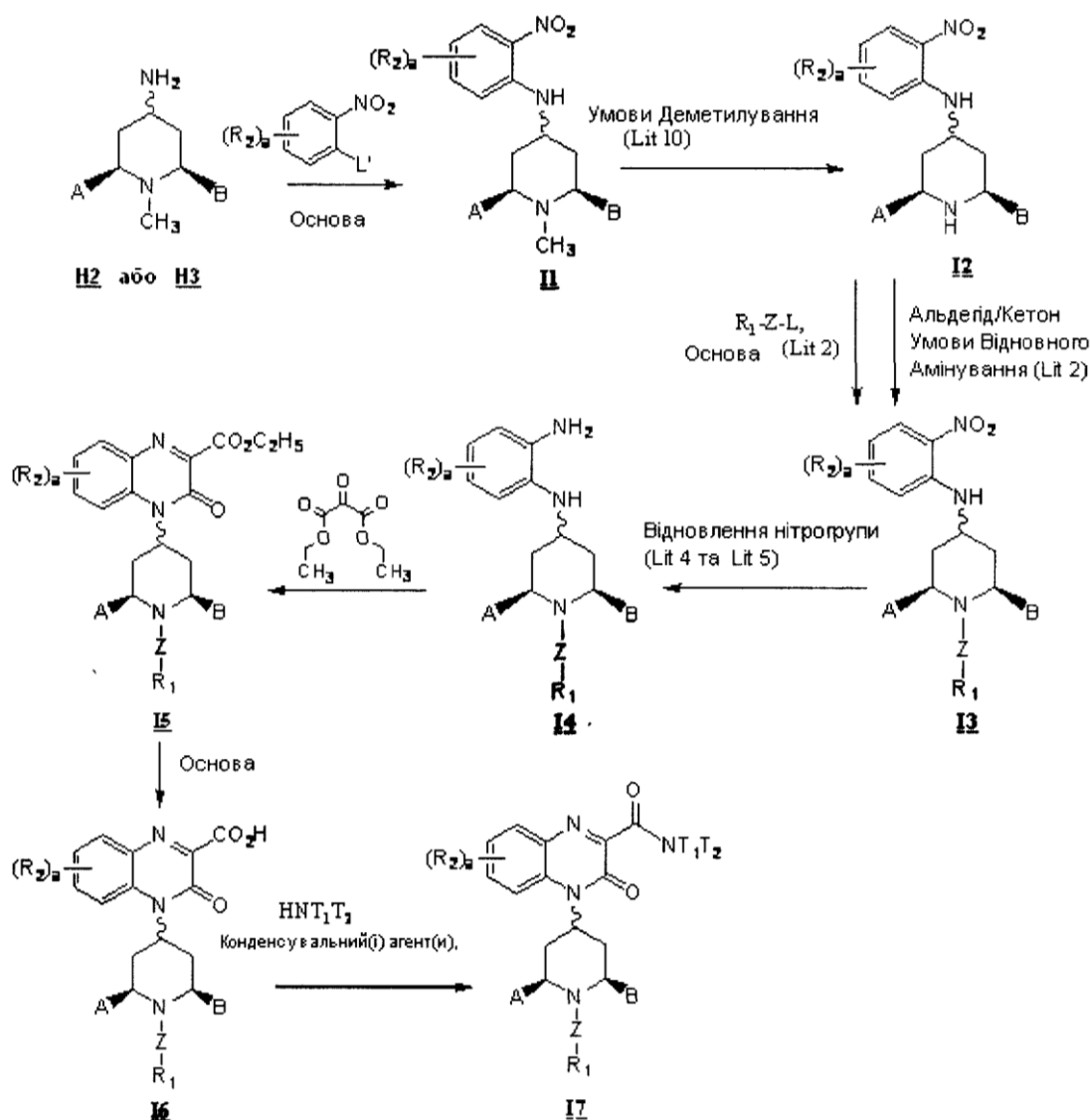
У Схемі H і інших схемах, "Lit 8" стосується "A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure", M. Allegretti et al., *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002) і "Lit 9" стосується "Molecular Features Associated with Polyamin Modulation of NMDA Receptors", A.H. Lewin et al., *J. Med. Chem.* 41:988-995 (1998).

Сполуку формули H1, де замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, місток з двома атомами вуглецю, є наявною у продажу або може бути одержана за допомогою способів відомих в цій галузі.

Коли замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, сполука H1 може бути перетворена на сполуку H2, "ендо" ізомер, в умовах відновного амінування, використовуючи, наприклад, формиат амонію і каталізатор благородних металів, наприклад, паладій на вугіллі, у розчиннику такому як етанол або метанол, як описано у посиланні для "Lit 8". Подібним чином, коли замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, сполу-

ка H1 може бути піддана взаємодії з водним гідроксиаміном, у розчиннику такому як гексани з утворенням проміжного гідроксиаміну, який може бути перетворений на його оксим шляхом зневоднення у розчиннику з високою температурою кипіння такому як толуол, в умовах Діна-Старка. Проміжна сполука оксиму може бути перетворена на сполуку H3, "екзо" ізомер, шляхом відовлення, використовуючи, наприклад, натрій у пропанолі, як описано у посиланні для "Lit 9".

Схема I



У Схемі I і інших схемах, "Lit 10" стосується процедур, описаних R.A. Olofson et al. у J. Org. Chem., 49:2081-2082 (1984) і R.A. Olofson et al. у Tetrahedron Let, 18:1571 (1977).

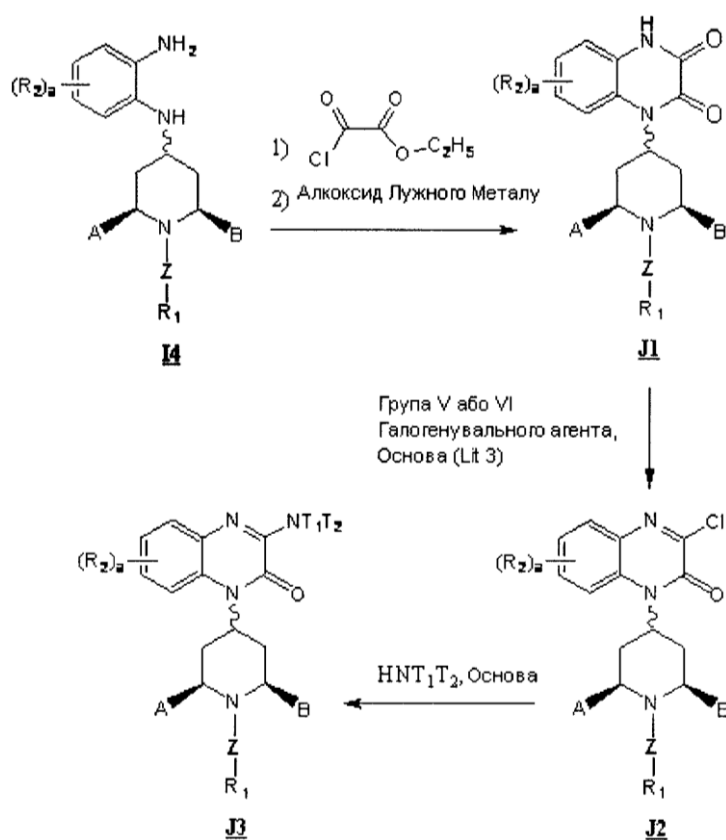
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки такі як I6 і I7, де замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, можуть бути одержані як описано у Схемі I. Сполука H2 ("ендо" ізомер) або H3 ("екзо" ізомер) (де

замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю) може бути перетворена на сполуку I1 за допомогою реакції з заміщеним або незаміщеним 2-гало-1-нітробензолом (де гало є фторидом або хлоридом) і основи такої як карбонат калію, у прийнятному розчиннику такому як ДМФ або ацетонітрил при температурі від приблизно 20°C до приблизно 100°C. Сполука I1 може бути деметильована,

з одержанням сполуки 12 з використанням, наприклад, 1-хлорметилхлорформіату у розчиннику такому як 1,2-дихлоретан, з наступною обробкою метанолом, як описано у "Lit 10". Сполука 12 може бути перетворена на сполуку 13 (за допомогою процедур подібних до стадій, описаних у посиланні для "Lit 2" у Схемі А). Сполука 13 може бути перетворена на сполуку 14 шляхом гідрування з використанням каталізатора у атмосфері водню або за допомогою хімічних засобів з використанням відновлюваного агента (за допомогою процедур подібних до стадій, описаних у посиланнях для "Lit 4" і "Lit 5" у Схемі С). Сполука 14 може бути перетворена на сполуку 15 за допомогою

реакції з діетил 2-оксомалонатом у розчиннику з високою температурою кипіння такому як толуол або ксилен в умовах нагрівання із зворотним холодильником. Сполука 15 може бути перетворена на похідне карбонової кислоти 16 шляхом гідролізу, використовуючи основу таку як водна NaOH у прийнятному розчиннику такому як метанол або етанол, з наступною нейтралізацією, використовуючи кислоту таку як розведена HCl. Сполука 16 може бути перетворена на сполуку 17 за допомогою реакції з конденсувальним агентом (за допомогою процедур подібних до стадій, описаних у посиланні для "Lit 7" у Схемі F).

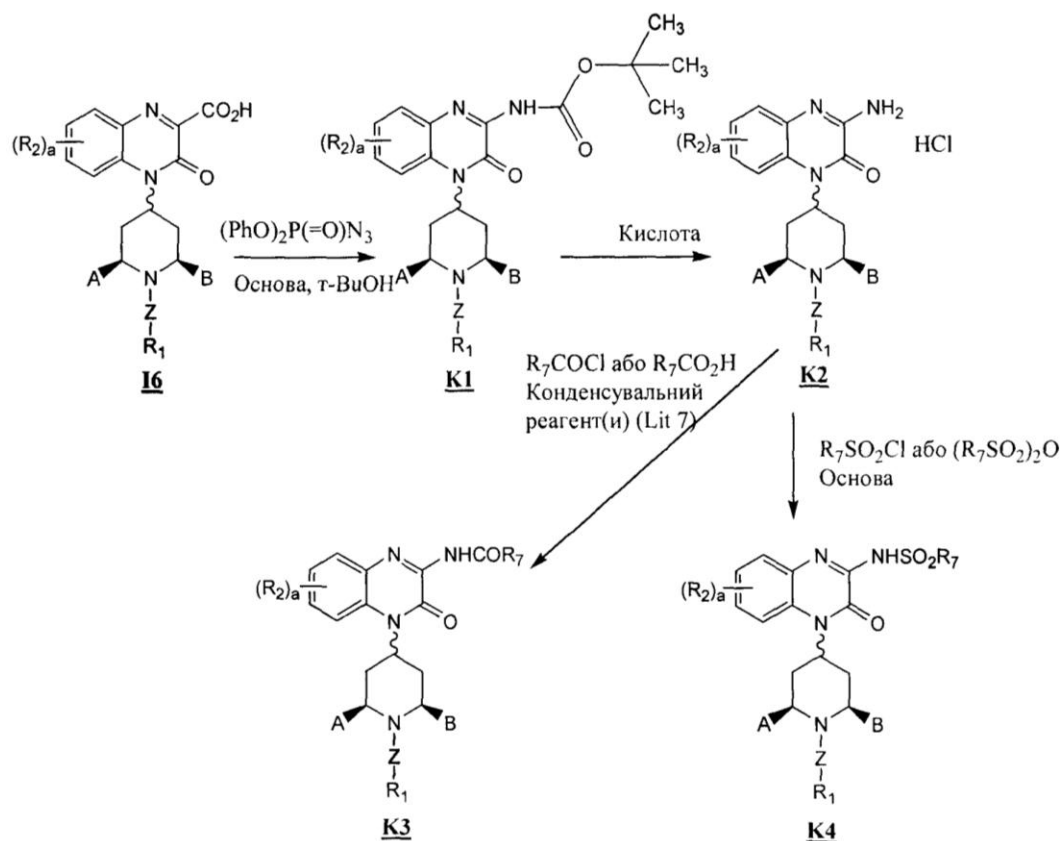
Схема J



Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки такі як J3, де замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, можуть бути одержані як описано у Схемі J. Сполука 14 (де замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, і Сполука 14 може існувати і як "ендо" ізомер і як "екзо" ізомер або як суміш "ендоіекзо" ізомерів) може бути перетворена на сполуку J1, як показано у Схемі J, за допомогою реакції з етил 2-хлор-2-

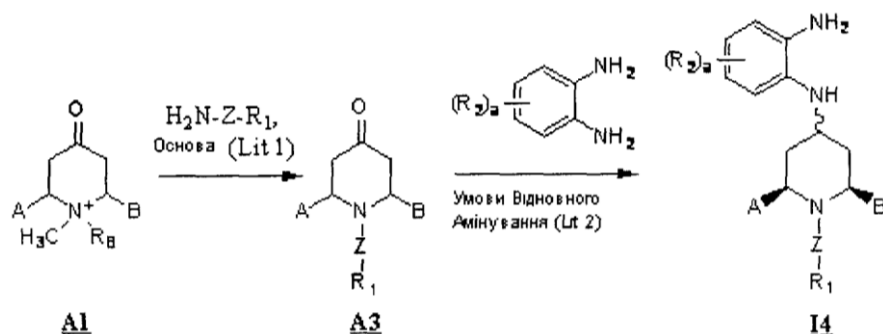
оксоацетатом і з основою такою як триетиламін у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан, потім за допомогою реакції з алкоксидом лужного металу, використовуючи процедури, описані у Схемі А. Ці "ендо" і "екзо" ізомери можуть бути легко розділені за допомогою колонкової флеш-хроматографії. Сполука J1 може бути перетворена на сполуку J3, через проміжну сполуку J2 (використовуючи процедури подібні до стадій, описаних раніше у Схемі А).

Схема К



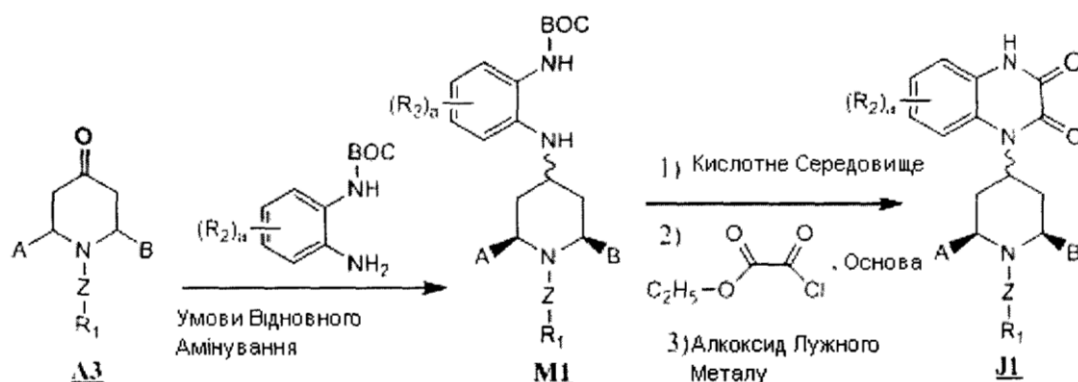
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки такі як **K2**, **K3** і **K4**, де замісні групи **A** і **B** разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, можуть бути одержані як описано у Схемі К. Сполука **I6** (де замісні групи **A** і **B** разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, і Сполука **I6** можуть існувати або і як "ендо" ізомер і як "екзо" ізомер або як суміш "ендоіекзо" ізомерів) може бути перетворена на сполуку **K1**, як показано у Схемі К, використовуючи дифенілфосфорилазид і *t*-бутанол за умов перегрупування Курціуса (подібно до стадій, описаних у Схемі С). Трет-бутоксикарбонільна група у сполуці **K1** може бути видалена, з використанням кислотного середовища такого як HCl у розчиннику такому як діоксан або етер, одержуючи сполуку **K2** у вигляді

ді гідрохлоридної солі. Сполука **K2** може бути перетворена на сполуку **K3** з використанням хлорангідриду R_7COCl і основи такої як триетиламін у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або ДМФ, або використовуючи карбонову кислоту R_7COOH , конденсувальний агент такий як *N*-(3,3-диметиламінопропіл)-*N'*-етилкарбодіїмід, основу таку як триетиламін у прийнятному розчиннику такому як ДМФ, як описано у посиланнях на літературу у Схемі F. Сполука **K2** може бути перетворена на сполуку **K4** з використанням алкіл- або арилсульфонілхлориду такого як метансульфонілхлорид або ангідриду сульфенової кислоти такого як ангідрид трифторметилсульфенової кислоти, основи такої як триетиламін, у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан.

Схема L

Сполука I4 може бути одержана, як показано у Схемі L, із сполуки A1 (подібно до стадій, описаних у Схемі A). Коли замісні групи A і B сполуки I4 утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, два ізомери, "екзо" та "ендо", можуть

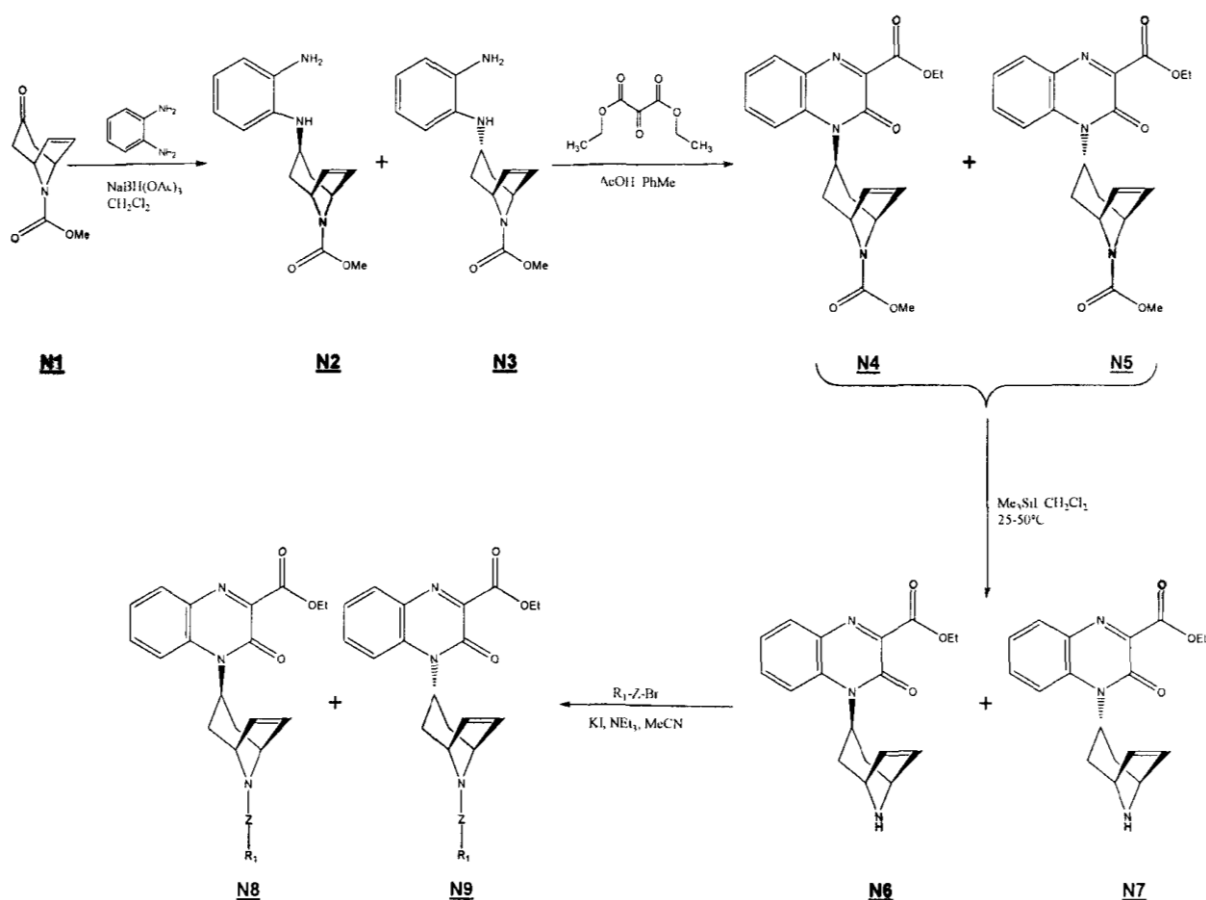
бути розділені за допомогою хроматографії і можуть бути окремо перетворені на сполуки такі як A5, A6, F2, F3 і їм подібні, як описано раніше у Схемах A, B, і F.

Схема M

Як показано у Схемі M, сполука A3 може бути перетворена на сполуку M1 в умовах відновного амінування, використовуючи BOC захищений, заміщений або незаміщений 1,2-фенілендіамін і відновлювальний агент такий як триацетоксиборогідрид натрію або ціаноборогідрид натрію у прийнятному розчиннику такому як дихлорметан або метанол, відповідно, як описано у посиланні для "Lit 2". BOC захисна група може бути видалена з використанням кислотного середовища, такого як використання HCl або 2,2,2-трифтороцтової кислоти, з одержанням проміж-

ної сполуки, яка може бути перетворена на сполуку J1 за допомогою двостадійної процедури, використовуючи етил 2-хлор-2-оксоацетат і основу таку як триетиламін, потім за допомогою реакції з алкоксидом лужного металу таким як етоксид натрію, у прийнятному розчиннику такому як етанол. Коли замісні групи A і B разом утворюють місток, наприклад, з двох атомів вуглецю, одержані в результаті "екзо" і "ендо" ізомери можуть бути легко розділені, використовуючи колонкову флеш-хроматографії.

Схема N



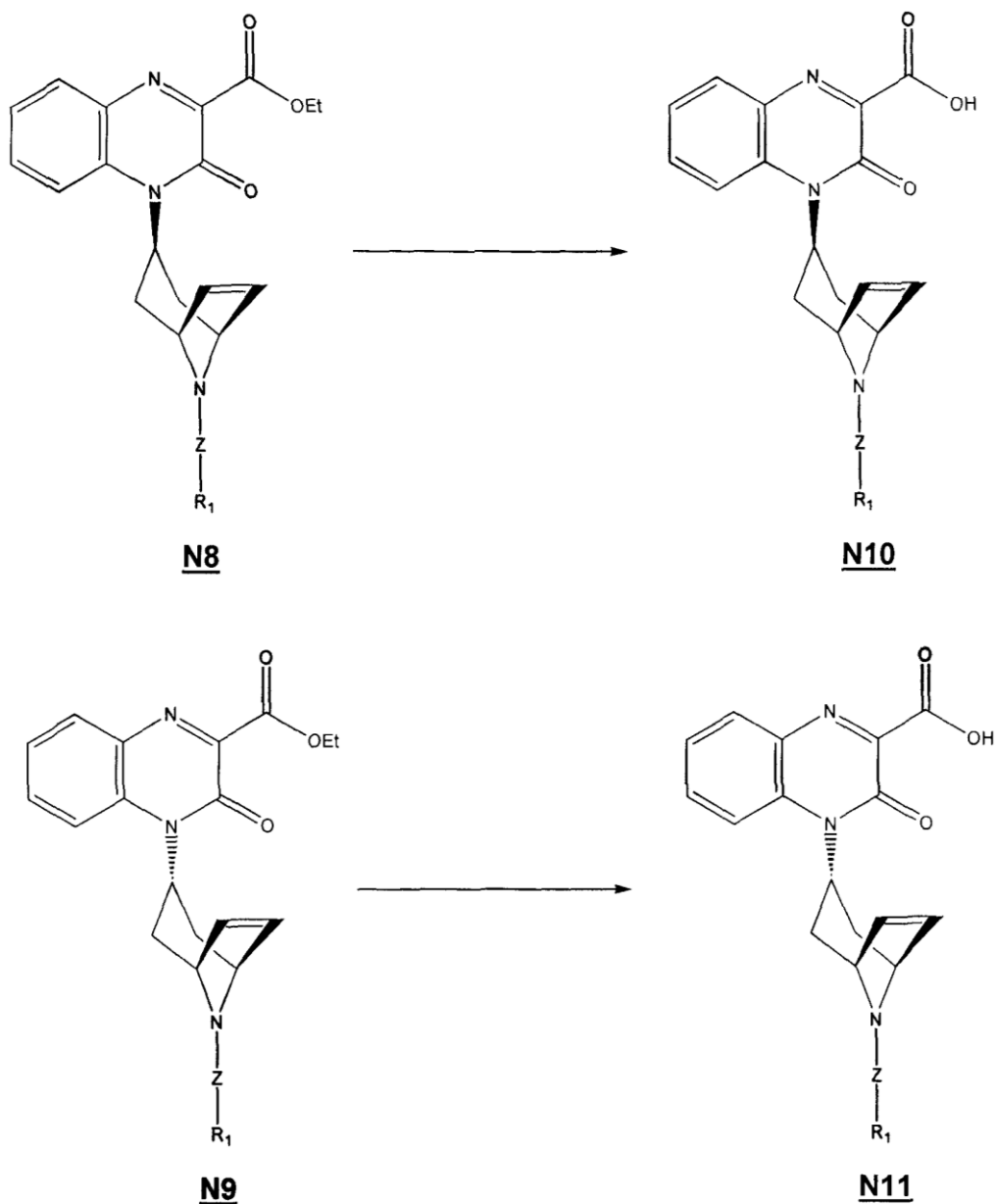
Наприклад Z = відсутній R₁ = циклооктен і циклооктил

Схема N демонструє перетворення відомої з літератури сполуки N1 на проміжні сполуки N8 і N9.

Метильний естер 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-8-карбонової кислоти N1 може бути одержаний відповідно до відомої з літератури процедури, описаної у N.Cramer; S.Laschat; A.Baro; W.Frey; Syn. Lett., (2003), 14, 2175-2177.

Ця проміжна сполука N1 може бути піддана взаємодії з 1,2-фенілендіаміном в умовах відновного амінування, використовуючи триацетоксиборогідрид натрію у дихлорметані, одержуючи конденсовані продукти метильні естери 3-(2-амінофеніламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-8-карбонової кислоти N2 і N3 у вигляді суміші ендо і екзо ізомерів, які можуть бути використані у наступній стадії без очищення. Сполуки N2 і N3 можуть бути розчинені у толуолі і оцтовій кислоті, до яких може бути доданий діетилкетомалонат і суміш може бути нагріта при кип'ятінні із зворотним холодильником. Очищення реакційної суміші за

допомогою колонкової хроматографії надає етилові естери 4-(8-метоксикарбоніл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-3-іл-3-оксо-3,4-дигідроксінорсала-2-карбонової кислоти N4 і N5 у вигляді суміші ендо і екзо естерів, які можуть бути очищені за допомогою хроматографії. Метилкарбаматна група може бути видалена із N4 і N5, використовуючи йодтриметилсилан у дихлорметані з одержанням етилових естерів 4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідроксінорсала-2-карбонової кислоти N6 і N7 у вигляді суміші екзо і ендо ізомерів. Проміжні сполуки N6 і N7 можуть бути алкільовані різноманітними алкілбромідами і йодідами такими як 3-бромочиклооктен і каталітичною кількістю йодиду калію і триетиламіну у розчиннику такому як ацетонітрил з одержанням ізомерів N8 і N9, які можуть бути розділені за допомогою колонкової хроматографії. Зрештою гідроліз естерної групи може бути забезпечений, використовуючи гідроксид натрію у водному етанолі, одержуючи карбонові кислоти N10 і N11, як показано у Схемі O.

Схема Q

наприклад: Z = відсутній, R_1 = циклооктеніл, циклооктил

4.5 Терапевтичні застосування заміщених хіноксалином піперидинових сполук

Відповідно до винаходу, піперидинові сполуки хіноксалин-заміщеного типу призначають тварині, що потребує лікування або попередження Стану.

В одному з втілень, заміщений хіноксалином піперидин може використовуватися для лікування або попередження будь-якого стану, що лікується або попереджується внаслідок інгібування активності ORL-1 рецептора. Приклади Станів, що лікуються або попереджуються внаслідок інгібу-

вання активності ORL-1 рецептора, включають, але не обмежуються ними, біль (викликаний ЦНС), розлади пам'яті, ожиріння, запор, депресії, деменція і Паркінсонізм.

В іншому втіленні, заміщений хіноксалином піперидин може використовуватися для лікування або попередження будь-якого стану, що лікується або попереджується внаслідок активації ORL-1 рецептора. Приклади Станів, що лікуються або попереджуються внаслідок активації ORL-1 рецептора включають, але не обмежуються ними, біль (викликаний ПНС), тривога, кашель, діарея, роз-

лад кров'яного тиску (через вазодилатацію і через діурез), епілепсія, анорексія/кахексія, нетримання сечі і наркотична залежність.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки можуть використовуватися для лікування або попередження гострого або хронічного болю. Прикладами болю, що може лікуватися або попереджатися, використовуючи піперидинову сполуку хіноксалін-заміщеного типу включають, але не обмежуються ними, раковий біль, невропатичний біль, біль при пологгах, біль при інфаркті міокарду, панкреатичний біль, коліковий біль, постопераційний біль, головний біль, м'язовий біль, артритний біль і біль обумовлений періодонтальним захворюванням, включаючи гінгівіт і періодонтит.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки також можуть бути використані для лікування або попередження болю пов'язаного з запаленням або запальними захворюваннями у тварини. Такий біль може виникати через запалення тканини тіла, і яке може бути локальною запальною відповіддю і/або системним запаленням. Наприклад, заміщений хіноксаліном піперидин може бути використана для лікування або попередження болю, пов'язаного з запальним захворюванням, включаючи, але не обмежуючись ними, відторгнення трансплантованого органу; реоксигінаційне ушкодження внаслідок трансплантації органу (дивіться Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)), включаючи, але не обмежуючись ними, трансплантацію серця, легень, печінки або нирки; хронічні запальні захворювання суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит і захворювання кісток обумовлені підвищенням резорбції кісток; запальні захворювання кишечника, такі як ілеїт, виразковий коліт, синдром Беррета і хвороба Крона; запальні захворювання легень такі як астма, респіраторний дистресссиндром повнолітніх і хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів; запальні захворювання очей, включаючи корнеальну дистрофію, трахому, онхоцеркоз, увеїт, метастатичну офтальмію і ендоефтальміт; хронічні запальні захворювання ясен, включаючи гінгівіт і періодонтит; туберкульоз; проказа; запальні захворювання нирок, включаючи уремичні ускладнення, гломерулонефрит і нефроз; запальні захворювання шкіри, включаючи склеродерматит, псоріаз і екзему; запальні захворювання центральної нервової системи, включаючи хронічні демієлінізуючі захворювання нервової системи, розсіяний склероз, СНІД-викликану нейродегенерацію і хворобу Альцгеймера, інфекційний менінгіт, енцефаломієліт, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, аміотрофічний латеральний склероз і вірусний або аутоімунний енцефаліт; аутоімунні захворювання, включаючи цукровий діабет типу I і типу II; діабетичні ускладнення, включаючи, але не обмежуючись ними, діабетичну катаракту, глаукому, ретинопатію, нефропатію (таку як мікроалюмінарія і прогресуюча діабетична нефропатія), гангрену ніг, атеросклеротичне захворювання коронарної артерії, захворювання периферичних артерій, неконтрольована гіперглікемія

чно-гіперосмолярна кома, виразки на ногах, проблеми з суглобами і шкірою або ускладнення слизової оболонки (такі як інфекція, пляма на голени, кандидальна інфекція або некробіоз lipoidica diabetorum); імунокомплексний васкуліт, і системний ериматозний вовчак (СЕВ); запальні захворювання серця, такі як кардіоміопатія, ішемічне захворювання серця, гіперхолестеролемія і атеросклероз; також як і різні інші захворювання, що мають значні запальні компоненти, включаючи преексплазію, хронічну печінкову недостатність, травму мозку і спинного мозку і рак. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука також може бути використана для лікування або попередження болю пов'язаного з запальним захворюванням, що може, наприклад, бути системним запаленням тіла, наприклад, грам-позитивним або грам-негативним шоком, геморагічним або анафілактичним шоком або шоком викликаним раковою хімотерапією у відповідь на прозапальні цитокіни, наприклад, шок викликаний прозапальними цитокінами. Такий шок може бути індукований, наприклад, хімотерапевтичним агентом, що вводять при лікуванні раку.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки також можуть використовуватися для лікування або попередження болю викликаного ушкодженням нервів (тобто, невропатичного болю). Хронічний невропатичний біль є гетерогенним хворобливим станом неясного походження. При хронічному невропатичному болю, біль може бути опосередкований різноманітними механізмами. Цей тип болю загалом виникає в результаті ушкодження тканин периферійної або центральної нервової системи. Синдроми включають біль пов'язаний з ушкодженням спинного мозку, розсіяним склерозом, постгерпетичною невралгією, тригемінальною невралгією, фантомним болем, каузалгією і симпатичною рефлекторною дистрофією і біль у нижньому відділі спини. Хронічний біль відрізняється від гострого болю тим, що при хронічному невропатичному болю пацієнти потерпають від відчуття аномального болю, який може бути описаний як спонтанний біль, тривалий поверхневий пекучий і/або глибокий ниючий біль. Біль може бути викликаний тепловою, холодовою і механічною гіпералгезією або тепловою, холодовою або механічною аллодинією.

Хронічний невропатичний біль може бути викликаний ушкодженням або інфекцією периферичних сенсорних нервів. Він включає, але не обмежується ними, біль внаслідок травми периферичних нервів, герпесвірусної інфекції, цукрового діабету, каузалгії, розриву сплетення, невроми, ампутація кінцівок і васкуліт. Невропатичний біль також може бути викликаний ушкодженням нервової системи внаслідок хронічного алкоголізму, інфекцією, викликану вірусом імунодефіциту людини, гіпотиреозом, уремією або вітамінною недостатністю. Інсулт (спинальний або головного мозку) і ушкодження спинного мозку також можуть викликати невропатичний біль. Невропатичний біль пов'язаний з захворюванням на рак, що виникає в результаті стиснення прилег-

лих нервів пухлинним ростом, головного мозку або спинного мозку. Крім того, лікування раку, включаючи хіміотерапію і променеву терапію, може викликати ушкодження нервів. Невропатичний біль включає, але не обмежується ними, біль викликаний ушкодженням нервів такий як, наприклад, біль на який страждають хворі на діабет.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки можуть використовуватися для лікування або попередження мігрень, включаючи, але не обмежуючись ними, мігрень без аури ("звичайна мігрень"), мігрень з аурую ("класична мігрень"), мігрень без головного болю, базиллярна мігрень, спадкова геміплегічна мігрень, мігренозний інфаркт і мігрень з пролонгованою аурую.

Відповідно до винаходу, певні піперидинові сполуки хіноксалін-заміщеного типу є агоністами ORL-1 рецепторів, певні піперидинові сполуки хіноксалін-заміщеного типу є частковими агоністами ORL-1 рецепторів і певні піперидинові сполуки хіноксалін-заміщеного типу є антагоністами ORL-1 рецепторів. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин є агоністом ORL-1 рецептора і агоністом по відношенню до μ , κ і/або δ опіоїдних рецепторів, особливо по відношенню до μ опіоїдного рецептора. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин є частковим агоністом по відношенню ORL-1 рецептора і агоністом по відношенню до μ , κ і/або δ опіоїдних рецепторів, особливо по відношенню до μ опіоїдного рецептора. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин є антагоністом по відношенню до ORL-1 рецептора і агоніст по відношенню до μ , κ і/або δ опіоїдних рецепторів, особливо по відношенню до μ опіоїдного рецептора. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин є частковим агоністом по відношенню до ORL-1 рецептора і антагоністом по відношенню до μ , κ і/або δ опіоїдних рецепторів, особливо по відношенню до μ опіоїдного рецептора. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин є антагоністом по відношенню до ORL-1 рецептора і антагоністом по відношенню до μ , κ і/або δ опіоїдних рецепторів, особливо по відношенню до μ опіоїдного рецептора.

Винахід також стосується способів інгібування функції ORL-1 рецептора в клітині, що включає контактування клітини здатної експресувати ORL-1 рецептор, з кількістю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що є ефективною для інгібування функції ORL-1 рецептора у клітині. Цей спосіб може бути адаптований для використання *in vitro* як частина досліджень для вибору сполук, які можуть бути придатними для використання для лікування або попередження Стану у тварини. Альтернативно, цей спосіб може бути адаптований для використання *in vivo*, (тобто, у тварини такої як людина) шляхом контактування клітини, у тварини, з ефективною кількі-

стю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. В одному з втілень, спосіб є корисним для лікування або попередження болю у тварини, яка потребує такого лікування або попередження. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або попередження розладу пам'яті, ожиріння, запору, депресії, деменції або Паркінсонізму у тварини, яка потребує такого лікування або попередження.

Винахід також стосується способів активації функції ORL-1 рецептора в клітині, що включає контактування клітини здатної експресувати ORL-1 рецептор, з кількістю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що є ефективною для активації функції ORL-1 рецептора у клітині. Цей спосіб може бути адаптований для використання *in vitro* як частина досліджень для вибору сполук придатних для використання для лікування або попередження болю, тривоги, кашлю, діареї, високого кров'яного тиску, епілепсії, анорексії/кахексії, нетримання сечі або наркотичної залежності. Альтернативно, спосіб може бути адаптований для використання *in vivo* (тобто, у тварини такої як людина), шляхом контактування клітини у тварини з ефективною кількістю заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. В одному з втілень спосіб є корисним для лікування або попередження болю у тварини, яка потребує такого лікування або попередження. В іншому втіленні, спосіб є корисним для лікування або попередження тривоги, кашлю, діареї, високого кров'яного тиску, епілепсії, анорексії/кахексії, нетримання сечі або наркотичної залежності у тварини, яка потребує такого лікування або попередження.

Прикладами тканин, що містять клітини здатні експресувати ORL-1 рецептор включають, але не обмежуються ними, тканина головного мозку, спинного мозку, сім'явивідного протоку і шлунково-кишечного тракту. Способи дослідження клітин, що експресують ORL-1 рецептор добре відомі в цій галузі; наприклад, дивіться у Y. Shimohigashi et al., "Sensitivity of opioid receptor-like receptor ORL1 for chemical modification on nociceptin, a naturally occurring nociceptive peptide", *J. Biol. Chem.* 271 (39):23642-23645 (1996); M. Narita et al., "Identification of the G-protein coupled ORL1 receptor in the mouse спинний мозок by [³⁵S]-GTPγS binding i immunohistochemistry", *Brit. J. Pharmacol.* 128:1300-1306 (1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [³⁵S]GTPγS binding assays", *TIPS* 14:110-112 (2003); i S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated [³⁵S]GTPγS binding to cell membranes", *Methods in Molecular Biology* Vol. 106:231245 (1999).

4.6 Терапевтичне/профілактичне введення і композиції винаходу

Завдяки їх активності, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки переважно, є корисними в ветеринарії і при лікуванні людей. Як описується вище, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки є придатними для лікування або попередження Стану у тварини, яка цього потребує. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки згідно з вина-

ходом можуть бути введені будь-якій тварині, яка потребує модуляції опіоїдних і/або ORL-1 рецепторів.

Коли вводиться тварині, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука може бути введена як компонент композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. Представлені композиції, які містять заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку, можуть бути введені перорально. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука також може вводиться будь-яким іншим прийнятним шляхом, наприклад, за допомогою вливання або болюсної ін'єкції, за допомогою абсорбції через епітеліальні або слизово-шкірні вистілки (наприклад, перорально, ректально і через слизову оболонку кишечника і т. і.) і може вводиться разом з іншим терапевтично-активним агентом. Введення може бути системним або локальним. Відомі різні системи доставки, наприклад, інкапсуляція в ліпосоми, мікрочастинки, мікрокапсули, капсули і т. і., і може бути використана для введення заміщена хіноксаліном піперидинові сполука.

Способи введення включають, але не обмежуються ними, внутрішньодермальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний, пероральний, сублінгвальний, внутрішньомозковий, інтравагінальний, трансдермальний, ректальний, за допомогою інгаляції або місцево, особливо в очі, ніс, вуха або на шкіру. Спосіб введення залишається на розсуд лікаря. В більшості випадків, введення буде призводити до вивільнення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки у кровоток.

В специфічних втіленнях, може бути бажано вводити заміщену хіноксаліном піперидинові сполуку локально. Це можна здійснити, наприклад, і не з ціллю обмеження, шляхом локального вливання під час хірургічного втручання, місцевої аплікації, наприклад, при накладанні на рану пов'язки після хірургічного втручання, за допомогою ін'єкції, за допомогою катетеру, за допомогою супозиторію або клізми або за допомогою імплантату, згаданий імплантат є пористим, непористим або желатинізованим матеріалом, включаючи мембрани, такі як сіаластичні мембрани або волокна.

У визначених втіленнях, може бути бажано вводити заміщену хіноксаліном піперидинові сполуку в центральну нервову систему або шлунково-кишечний тракт, використовуючи будь-який придатний шлях, включаючи інтравентрикулярну, інтратекальну і епідуральну ін'єкції і клізму. Інтравентрикулярна ін'єкція може бути здійснена за допомогою інтравентрикулярного катетеру, наприклад, приєднаного до резервуару, такого як резервуар Оммая.

Пульмонарне введення також можна здійснювати, наприклад, шляхом використання інгалятору або розпилювача і рецептури з розпилюючим агентом або через перфузію у фторвуглецевому або синтетичному пульмонарному поверхнево-активному агенті. У визначених втіленнях, заміщена хіноксаліном піперидинова

сполука може бути сформована як супозиторії, з традиційними зв'язувальними агентами і ексціпієнтами такими як тригліцериди.

Коли заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку, згідно з винаходом, призначають для парентерального введення шляхом ін'єкції {наприклад, безперервним вливанням або болюсною ін'єкцією}, рецептура для парентерального введення може бути у формі суспензії, розчину, емульсії у масляному або водному носії і такі рецептури можуть, крім того, містити фармацевтично необхідні допоміжні речовини такі як один або більше стабілізуючих агентів, суспендувальних агентів, диспергувальних агентів і їм подібних. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука згідно з винаходом може також бути у формі порошку для відтворення у вигляді придатної для ін'єкції рецептури.

В іншому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинові сполука може бути доставлена у везикулі, зокрема у ліпосомі (дивіться Langer, Science 249:1527-1533 (1990); і Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease i Cancer 317-327 і 353-365 (1989)).

У ще одному втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинові сполука може бути доставлена в системі контрольованого вивільнення або системі тривалого вивільнення (дивіться, наприклад, Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) у Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications i Evaluation, R.S. Langer і D.L. Wise eds., CRC Press (1984)). Можуть бути використані інші системи контрольованого або тривалого вивільнення, що обговорюються в огляді у Langer, Science 249:1527-1533 (1990). В одному з втілень, може бути використаний насос (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); і Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому втіленні, можуть бути використані полімерні матеріали (дивіться Medical Applications of Controlled Release (Langer і Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design і Performance (Smolen і Ball eds., 1984); Ranger і Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); і Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)). Ще в одному втіленні, система контрольованого або тривалого вивільнення може бути розміщена поблизу місця цільової доставки заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, наприклад, хребетного стовпа, головного мозку або шлунково-кишечного тракту, таким чином потребується тільки частина системної дози.

Представлені композиції можуть необов'язково містити придатну кількість фармацевтично прийнятного ексціпієнта, для одержання форми для придатного введення тварині. Такий фармацевтичний ексціпієнт може бути розбавником, суспендувальним агентом, розчинником, зв'язувальною речовиною, дезінтегратором, консервантом, барвником, змашувальним агентом і їм подібними. Фармацевтичний ексціпієнт може бути рідиною такою як вода або олія, включаючи пет-

ролейні, тваринні, рослинні або синтетичні олії такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і їм подібні. Фармацевтичними ексципієнтами можуть бути салін, аравійська камедь, желатин, крохмальна паста, тальк, кера-тин, колоїдний силікагель, сечовина і їм подібні. Крім того, можуть бути використані допоміжні агенти, стабілізатори, загусники, змащувальні агенти і барвники. В одному з втілень, фармацевтично прийнятний ексципієнт є стерилізованим, коли вводиться тварині. Вода є особливо корисним ексципієнтом, коли заміщена хіноксаліном піперидинової сполуки вводиться внутрішньовенно. Розчини саліну і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть бути використані як рідкі ексципієнти, особливо для розчинів, що ін'єктуються. Придатними фармацевтичними ексципієнтами також також включають крохмаль, глюкозу, лактозу, цукрозу, желатин, солод, рис, борошно, крейду, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе збиране молоко, гліцерин, пропіленгліколь, воду, етанол і їм подібні. Представлені композиції, при бажанні, також можуть містити незначні кількості змочувальних або емульсифікуювальних агентів, або pH буферуючих агентів. Конкретні приклади фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів, що можуть використовуватися для виготовлення дозованих форм для перорального введення, описані у Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Представлені композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пігулок, кульок, капсул, капсул, що містять рідини, порошоків, рецептур тривалого вивільнення, супозиторіїв, емульсій, аерозолей, спреїв, суспензій або будь-яких інших форм придатних для використання. В одному з втілень, композиція існує у формі капсули (дивіться, наприклад, патент US 5,698,155). Інші приклади придатних фармацевтичних ексципієнтів описуються в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), включеному в цей документ як посилання.

В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки формують у відповідності з типовими методиками як композиції адаптовані для перорального введення людині. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука для доставки пероральним шляхом введення може бути у формі, наприклад, таблеток, капсул, желатинових капсул, каплет, лозенгів, водних або масляних суспензій, гранул, порошоків, емульсій, сиропів або еліксирів. Коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука є включеною до таблеток для перорального введення, такі таблетки можуть бути пресованими, тритураційними, з шлунково-резистентним покриттям, з цукровим покриттям, з плівковим покриттям, багатощаровими, одержаними пресуванням або багатощаровими з пошаровим нанесенням. Методики і композиції для виготовлення твердих пероральних дозованих форм описані у Фармацевтичних Дозованих Формах: Таблетки (Lieberman, Lachman і Schwartz, eds., 2nd ed.), опублікована Marcel Dekker, Inc.

Методики і композиції для виготовлення таблеток (пресованих і формованих), капсул (твердих і м'яких желатинових) пігулок також описані у Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16th ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980).

Рідкі пероральні дозовані форми включають водні і неводні розчини, емульсії, суспензії і розчини і/або суспензії, відтворювані із нешипучих гранул, що необов'язково містять один або більше прийнятних розчинників, консервантів, емульсифікуювальних агентів, суспендувальних агентів, розбавників, підсолодуючів, забарвлюючих агентів, агентів, що коригують смак і запах і їм подібних. Методики і композиції для виготовлення рідких пероральних дозованих форм описані у Фармацевтичних Дозованих Формах: Дисперсійні Системи, (Lieberman, Rieger і Banker, eds.) опублікована Marcel Dekker, Inc.

Коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться парентеральним ін'єктуванням, вона може бути, наприклад, у формі ізотонічного стерильного розчину. Альтернативно, коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться шляхом інгаляції, вона може бути сформована у вигляді сухого аерозолу або може бути сформована у вигляді водного або частково водного розчину.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука для перорального введення може містити один або більше агентів, наприклад, підсолоджуючі агенти такі як фруктоза, аспартам або сахарин; коригенти смаку та запаху такі як м'ята, вінтергрінове масло або масло вишневих кісточок; барвники; і консерванти, для забезпечення фармацевтично приємної на смак композиції. Крім того, у випадку таблеток або пігулок, композиції можуть бути покриті покриттям, для затримки дезінтегрування і абсорбції в шлунково-кишковому тракті, для забезпечення тривалою дії протягом тривалого періоду часу. Селективно проникні мембрани, що оточують осмотично активну рушійну сполуку, також є придатними в перорально використовуваних композиціях. Базуючись на цих останніх засадах, рідина, з оточуючого капсулу середовища, насичує рушійну сполуку, яка набухає, переміщуючи агент або складний агент через отвори. Ці системи доставки можуть забезпечувати, по суті, профіль вивільнення нульового порядку на протигагу обговорюваним системам рецептур негайного вивільнення. Також можуть бути використані інерційні матеріали, такі як моностеарат гліцерину або стеарат гліцерину. Пероральні композиції можуть включати стандартні ексципієнти такі як маніт, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, сахарат натрію, целюлозу і карбонат магнію. В одному з втілень, ексципієнти є фармацевтично чистими. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки можуть бути сформовані для внутрішньовенного введення. Типово, композиції для внутрішньовенного введення містять стерильний ізотонічний водний буфер. Коли необхідно, композиції також можуть включати сольобілізуючий агент. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука для внутрішньо-

венного введення може необов'язково включати місцеві анестетики такі як бензокаїн або прилокаїн для зменшення болю в місці ін'єктування. За звичай, інгредієнти поставляють або окремо, або змішаними разом у вигляді одиної дози форм, наприклад, як сухий ліофілізований порошок або концентрат вільний від води в герметично закритому контейнері, такому як ампула або маленький пакет з вказаною кількістю активного агента. Коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться шляхом інфузії, вона може бути розділена, наприклад, на інфузійні пляшечки, що містять стерильну фармацевтичну воду або фізіологічний розчин. Коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться за допомогою ін'єктування, ампула з стерильною водою для ін'єктування або фізіологічний розчин можуть забезпечуватися у вигляді, коли інгредієнти можуть бути змішані перед введенням.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука може бути введена за допомогою засобів контрольованого або тривалого вивільнення або за допомогою пристроїв доставки, добре відомих спеціалістам в цій галузі. Приклади включають, але не обмежуються ними, пристрої описані в патентах США №№: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; і 5,733,566, кожен з яких включений сюди як посилання. Такі дозовані форми можуть бути використані для забезпечення контрольованого- або тривалого- вивільнення одного або більшої кількості активних інгредієнтів використовуючи, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багатошарові покриття, мікрочастинки, множини частинок, ліпосоми, мікросфери або їх комбінації для забезпечення бажаного профілю вивільнення при різних пропорціях. Придатні рецептури контрольованого- або тривалого- вивільнення відомі спеціалісту в цій галузі, включаючи рецептури описані в цьому документі, можуть бути легко вибрані для використання з активними інгредієнтами винаходу. Таким чином, винахід охоплює окремі одиної дози форми придатні для перорального введення, такі як, але не обмежуючись ними, таблетки, капсули, желатинові капсули і каплетти, що адаптовані для контрольованого- або тривалого- вивільнення.

Головною ціллю фармацевтичних композицій контрольованого- або тривалого- вивільнення є покращення лікування з використанням лікарського засобу порівняно з тим ефектом, що досягається при використанні композицій з неконтрольованим або нетривалим вивільненням. В одному з втілень, композиція контрольованого- або тривалого- вивільнення містить мінімальну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки для лікування або попередження Стану або його симптомів в мінімальний проміжок часу. Перевагами композицій контрольованого- або тривалого- вивільнення включають тривалу активність лікарського засобу, зменшення частоти введення дози і збільшення зручності для пацієнта. Крім того, композиції контрольованого- або

тривалого- вивільнення можуть сприятливо діяти на час початку дії або інші характеристики, такі як рівні в крові заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, і можуть таким чином зменшувати виникнення небажаних побічних ефектів.

Композиції контрольованого- або тривалого- вивільнення можуть спочатку вивільнювати кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, що відразу створює бажану терапевтичну або профілактичну дію і поступово і постійно вивільнювати інші кількості заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки для підтримання цього рівню терапевтичної або профілактичної дії протягом тривалого проміжку часу. Для підтримання постійного рівня заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки в організмі, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука може вивільнюватись з дозованої форми із швидкістю, що буде замінювати метаболізовану і екстраговану з організму кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. Контрольоване- або тривале- вивільнення активного інгредієнта може стимулюватись різними умовами, включаючи, але не обмежуючись ними, зміну pH, зміну температури, концентрацію або присутність ферментів, концентрацію або доступність води, або інші фізіологічні умови, або сполуки.

Кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, яка є ефективною для лікування або попередження Стану, може бути визначена за допомогою стандартних методик клінічного дослідження. Крім того, *in vitro* і/або *in vivo* дослідження можуть, необов'язково, бути використані для допомоги при ідентифікуванні оптимальних інтервалів дозування. Точна доза для застосування буде також залежати від, наприклад, шляху введення і серйозності Стану, що лікується, і може бути вибрана згідно з рішенням спеціаліста і/або умов кожного пацієнта. В інших випадках, зміни, в тому числі, обов'язково відбудуться в залежності від ваги і фізичного стану (наприклад, функції печінки і нирок) тварини, що лікується, захворювання, що лікують, ступеню важкості симптомів, частоти інтервалів між введенням лікарського засобу, наявності будь-яких шкідливих побічних ефектів і виведення з організму конкретної сполуки.

Однак, придатні ефективні дозовані кількості знаходяться в інтервалі від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 3000 мг/кг маси тіла тварини на день, хоча вони типово становлять приблизно від 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 2500 мг/кг маси тіла тварини на день або від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 1000 мг/кг маси тіла тварини на день. В одному з втілень, ефективна дозована кількість становить приблизно 100 мг/кг маси тіла тварини на день або менше. В іншому втіленні, інтервали ефективної дозованої кількості становлять від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 100 мг/кг маси тіла тварини на день заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, в іншому втіленні, приблизно від 0,02 мг/кг маси тіла до приблизно 50 мг/кг маси тіла тварини на день і в іншому втіленні, прибли-

зно від 0,025 мг/кг маси тіла до приблизно 20 мг/кг маси тіла тварини на день.

Введення може здійснюватися у вигляді одичної дози або у вигляді розділених доз. В одному з втілень, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 24 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 12 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 8 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 6 г до ослаблення Стану. В іншому втіленні, ефективна дозована кількість вводиться приблизно кожні 4 г до ослаблення Стану. Ефективні дозовані кількості, що описані в цьому документі, стосуються загальних кількостей, що призначаються; тобто, якщо призначається більше ніж одна заміщена хіноксаліном піперидинова сполука, ефективні дозовані кількості відповідають загальній кількості, що призначається.

Коли клітина, що здатна експресувати ORL-1 рецептор, μ -опіоїдний рецептор, κ -опіоїдний рецептор і/або δ -опіоїдний рецептор контактує з заміщеною хіноксаліном піперидиновою сполукою *in vitro*, кількість, ефективна для інгібування або активування функції рецептора в клітині, буде зазвичай знаходитись в інтервалі від приблизно 10^{-12} моль/л до приблизно 10^{-4} моль/л, в одному з втілень, від приблизно 10^{-12} моль/л до приблизно 10^{-5} моль/л, в іншому втіленні, від приблизно 10^{-12} моль/л до приблизно 10^{-6} моль/л, і в іншому втіленні, від приблизно 10^{-12} моль/л до приблизно 10^{-9} моль/л розчину або суспензії фармацевтично придатного носія або ексціпієнта. В одному з втілень, об'єм розчину або суспензії, що містить заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку буде становити від приблизно 0,01 мкл до приблизно 1 мл. В іншому втіленні, об'єм розчину або суспензії буде становити приблизно 200 мкл.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення зв'язувальної здатності (K_i) для ORL-1 рецепторів людини приблизно 1000 нМ або менше в одному з втілень, або приблизно 500 нМ, або менше в іншому втіленні, приблизно 100 нМ або менше в іншому втіленні, приблизно 50 нМ або менше в іншому втіленні, або приблизно 20 нМ або менше в іншому втіленні, або приблизно 5 нМ або менше в іншому втіленні. Зв'язувальна здатність K_i може бути виміряна за допомогою способів, відомих в цій галузі, наприклад, за допомогою досліджень з використанням мембран із рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують ORL-1 рецептор.

Зазвичай, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 300 або менше для зв'язування з ORL-1 рецепторами. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 35 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати зна-

чення K_i (нМ) приблизно 20 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 15 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 0,4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 0,1 або менше.

ORL-1 GTP EC_{50} означає концентрацію сполуки, яка забезпечує 50% максимальної відповіді ORL-1 рецептора на сполуку. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки типово будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 5000 або менше стимулювання функції ORL-1 рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 80 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 35 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 15 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 0,4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC_{50} (нМ) приблизно 0,1 або менше.

ORL-1 GTP E_{max} (%) означає максимальну дію, стимульовану сполукою, порівняно з дією, викликану ноцицептином, типовим агоністом ORL-1. Типово, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука, згідно з винаходом, діє як агоніст, який міг би мати значення ORL-1 GTP E_{max} (%)

Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 20.000 або менше для κ рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть по суті неактивними. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 5000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піпериди-

δ GTP EC₅₀ означає концентрацію сполуки, що забезпечує 50% максимальної відповіді δ рецепторів на сполуку. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки для стимулювання функції δ опіоїдних рецепторів типово будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 20.000 або менше. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 90 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 25 або менше або менше.

δ GTP Emax (%) означає максимальну дію, що викликає сполука, порівняно з дією, викликану мет-енкефаліном. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 10% або більше. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 30% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 50% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 75% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 90% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 100% або більше.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки можуть бути досліджені *in vitro* або *in vivo* на бажану терапевтичну або профілактичну активність перед використанням на людях. Системи тваринних моделей можуть бути використані для демонстрації безпечності і ефективності.

Способи лікування або попередження Стану у тварини, яка цього потребує, також можуть включати сумісне введення тварині, якій вводиться заміщений хіноксаліном піперидин (тобто, перший терапевтичний агент) іншого терапевтичного агента. В одному з втілень, інший терапевтичний агент вводиться в ефективній кількості.

Ефективна кількість іншого терапевтичного агента в залежності від типу агента, відома спеціалістам в цій галузі. Однак, в межах знань спеціаліста в цій галузі визначити інтервал значень оптимально ефективної кількості іншого терапевтичного агента. Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука і інший терапевтичний агент в комбінації можуть діяти або сукупно або синергічно для лікування одного і того ж Стану, або вони можуть діяти незалежно один від одного так, що заміщений хіноксаліном піперидин лікує або попереджує перший Стан і інший терапевтичний агент лікує або попереджує інший розлад, який може бути таким самим як перший Стан або іншим розладом. В одному з втілень винаходу, де інший терапевтичний агент призначається тварині для лікування Стану (наприклад, болю), мінімальна ефективна кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки буде меншою ніж, його мінімальна ефективна кількість, коли б інший терапевтичний агент не призначався. В цьому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин і інший терапевтичний агент можуть діяти синергічно для лікування або попередження Стану. В одному із втілень, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться одночасно з іншим терапевтичним агентом як одинична композиція, що містить ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки і ефективну кількість іншого терапевтичного агента. Альтернативно, композиція, що містить ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки і

друга композиція, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента, вводяться одночасно. В іншому втіленні, заміщений хіноксаліном піперидин вводиться перед або після введення ефективної кількості іншого терапевтичного агента. В цьому втіленні, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука вводиться під час, коли інший терапевтичний агент проявляє свою терапевтичну дію, або інший терапевтичний агент вводиться під час, коли заміщена хіноксаліном піперидинова сполука проявляє свою терапевтичну дію для лікування або попередження Стану.

Другим терапевтичним агентом може бути, але не обмежуючись ними, опіоїдним агоністом, неопіоїдним анальгетиком, нестероїдним протизапальним агентом, протимігреновим агентом, інгібітором Cox-II, інгібітором 5-ліпоксигенази, протибльовотним агентом, β -адренергічним блокаторм, антиконвульсантом, антидепресантом, блокаторм Ca²⁺-каналів, протираковим агентом, агентом для лікування або попередження НС (нетримання сечі), агентом для лікування або попередження тривоги, агентом для лікування або попередження розладу пам'яті, агентом для лікування або попередження ожиріння, агентом для лікування або попередження запору, агентом для лікування або попередження кашлю, агентом для лікування або попередження діареї, агентом для лікування або попередження високого кров'яного тиску, агентом для лікування або попередження епілепсії, агентом для лікування або попередження анорексії/кахексії, агентом для лікування або попередження наркотичної залежності, агентом для лікування або попередження виразки, агентом для лікування або попередження ЗЗК, агентом для лікування або попередження СПК, агентом для лікування або попередження звикання, агентом для лікування або попередження хвороби Паркінсона і паркінсонізму, агентом для лікування або попередження інсульту, агентом для лікування або попередження епілептичних нападів, агентом для лікування або попередження свербіння, агентом для лікування або попередження психозу, агентом для лікування або попередження хореї Хантінгтона, агентом для лікування або попередження АЛС, агентом для лікування або попередження когнітивного розладу, агентом для лікування або попередження мігрені, агентом для інгібування нудоти, агентом для лікування або попередження дискінезії, агентом для лікування або попередження депресії або будь-якої їх суміші.

Приклади корисних опіоїдних агоністів включають, але не обмежуються ними, алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, бензитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутират, діпіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, фентаніл, героїн, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мептазинол,

метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверин, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тілідін, трамадол, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-які їх суміші.

В деяких втіленнях, агоніст опіоїду вибирають з кодеїну, гідроморфону, гідрокодону, оксикодону, дигідрокодеїну, дигідроморфіну, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх фармацевтично прийнятних похідні або будь-яких їх сумішей.

Приклади корисних неопіоїдних анальгетиків включають нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенопрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксанова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамінова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-які їх суміші. Приклади корисних неопіоїдних анальгетиків включають нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенопрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксанова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, ніфлумінова кислота, толфенамінова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-які їх суміші. Інші придатні неопіоїдні анальгетики включають наступні, не обмежуючись ними, хімічні класи анальгетиків, антипиретиків, нестероїдних протизапальних лікарських засобів: похідні саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, трисаліцилат холіну магнію, салсалат, дифлунізал, саліцилсалицилову кислоту, сульфасалазин і олсалазин; похідні парамінофенолу, включаючи ацетамінофен і фенацетин; індол і інденоцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак і етодолак; гетероарилоттові кислоти, включаючи толметин, диклофенак і кеторолак; антранілові кислоти (фенамати), включаючи мефенамінову кислоту і меклофенамінову кислоту; енольні кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам) і піразоліндіони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон. Для більш детального ознайомлення з НСПЗЛК, дивіться Paul A. Insel,

Analgesic-Antipyretic i Anti-inflammatory Agents i Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (P.B. Molinoff i R.W. Ruddon eds., 9th ed 1996), i G.R. Hanson, Analgesic, Antipyretic i Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science i Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), які включені сюди як посилання у всій своїй повноті.

Приклади корисних інгібіторів Cox-II i 5-ліпоксигенази, також як i їх комбінації, описуються в патенті США 6,136,839, який включений в цей документ як посилання у всій своїй повноті. Приклади корисних інгібіторів Cox-II включають, але не обмежуються ними, целекоксиб, DUP-697, флосулід, мелоксикам, 6-MNA, L-745337, рофекоксиб, набуметон, німесулід, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, флосулід, D-1367, SC-5766, PD-164387, еторикоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних протимігренових агентів включають, але не обмежуються ними, алпіропід, бромокриптин, дигідроерготамін, доласетрон, ергокорнін, ергокомінін, ергокриптин, ергонівін, ергот, ерготамін, флумедроксон ацетат, фоназин, кетансерин, лісурид, ломеризин, метилергоновін, метисергід, метопролол, наратриптан, оксеторон, пізотилін, пропранолол, рісперидон, ризатриптан, суматриптан, тімолол, тразодон, золмітриптан, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних антиконвульсантів включають, але не обмежуються ними, ацетилфенетурід, альбутоїн, алоксидон, аміноглутетимід, 4-аміно-3-гідроксимасляну кислоту, атролактамід, бекламід, бурамат, бромід кальцію, карбамазепін, цинромід, клонетазол, клоназепам, дециномід, діетадіон, диметадіон, доксенітроїн, етеробарб, етадіон, етосукцимід, етотолін, фелбамат, флуоресон, габапентин, 5-гідрокситриптофан, ламотригін, бромід магнію, сульфат магнію, мефенітоїн, мефобарбітал, метарбітал, мететолін, метсукцимід, 5-метил-5-(3-фенантрин)гідантоїн, 3-метил-5-фенілгідантоїн, наркобарбітал, німетазепам, нітразепам, оксарбазепін, параметадіон, фенацетид, фенетарбітал, фенетурід, фенобарбітал, фенсукцимід, фенілметилбарбітурову кислоту, фенітоїн, фетенілат натрію, бромід калію, прегабалін, примідон, прогабід, бромід натрію, соланум, бромід стронцію, суклофенід, султіам, тетрантоїн, тіагабін, топірамат, триметадіон, вальпронову кислоту, валпромід, вігабатрин і зонісамід, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних блокторів Ca²⁺-каналів включають, але не обмежуються ними, беприділ, клентіазем, ділтіазем, фенділін, галопаміл, мібефраділ, преніламін, семотіаділ, теролідін, верапаміл, амлодипін, аранідипін, барнідипін, бенідипін, цилнідипін, ефонідипін, елгодипін, фелодипін, ізрадипін, лацидипін, лерканідипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нілвадипін, німодипін, нізолдипін, нітрендипін, цинаризин,

флунаризин, лідофлазин, ломеризин, бенциклан, етафенон, фантофарон і перхексилін, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження НС включають, але не обмежуються ними, пропантелін, іміпрамін, гіосціамін, оксibuтинін і дицикломін, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження тривоги включають, але не обмежуються ними, бензодіазепіни такі як алпразолам, бротізолам, хлордіазепоксид, клобазам, клоназепам, клоразепам, демоксепам, діазепам, естазолам, флумазеніл, флуразепам, галазепам, лоразепам, мідазолам, нітразепам, нордазепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам і триазолам; небензодіазепінові агенти такі як буспірон, гепірон, іпсапріон, тіоспірон, золпікон, золпідем і залеплон; транквілізатори такі як барбітурати, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, буталбітал, мефобарбітал, метогекситал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал і тіопентал; пропандіольні карбамати такі як мепробамат і тібамат; їх фармацевтично прийнятні похідні; або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження діареї включають, але не обмежуються ними, дифеноксилат, лоперамід, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження епілепсії включають, але не обмежуються ними, карбамазепін, етосуксимід, габапентин, ламотригін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, валпронову кислоту, триметадіон, бензодіазепіни, γ -вініл GABA, ацетазоламід і фелбамат, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження залежності включають, але не обмежуються ними, метадон, дезипрамін, амантадин, флуксетин, бупренорприн, агоніст опіату, 3-феноксипіридин, гідрохлорид левометадилацетату і антагоністи сератоніну, їх фармацевтично прийнятні похідні або будь-яку їх суміш.

Приклади нестероїдних протизапальних агентів, інгібіторів 5-ліпоксигенази, протиблювотних агентів, β -адренергічних блокаторів, антидепресантів і протиракових агентів відомі в цій галузі і можуть бути вибрані спеціалістами цієї галузі. Приклади корисних терапевтичних агентів для лікування або попередження розладу пам'яті, ожиріння, запору, кашлю, високого кров'яного тиску, анорексії/кахексії, виразки, ЗЗК, СПК, звикання, хвороби Паркінсона і паркінсонізму, інсульту, епілептичного нападу, свербіння, психозу, хореї Хантінгтона, АЛС, когнітивних розладів, мігрені, дискенезії, депресії, і/або лікування, попередження або інгібування нудоти включають

агенти, які є відомими в цій галузі і можуть бути вибрані спеціалістами в цій галузі. Композицію винаходу одержують за допомогою способу, що включає змішування заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки або його фармацевтично прийнятного похідного з фармацевтично прийнятним носієм або ексціпієнтом. Змішування можна провести, використовуючи способи добре відомі для змішування сполуки (або похідного) і фармацевтично прийнятного носія або ексціпієнта. В одному з втілень, композицію одержують так, що заміщена хіноксаліном піперидинова сполука є присутньою в композиції в ефективній кількості.

4.7 Набори

Винахід забезпечує набори, що можуть спростувати введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки тварині.

Типовий набір, згідно з винаходом, містить одиничну дозовану форму заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. В одному з втілень, одинична дозована форма містить контейнер, який може бути стерильним, і який містить ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. Набір також може містити мітку або надруковані інструкції по застосуванню заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки для лікування або попередження Стану. Набір також може містити одиничну дозовану форму іншого терапевтичного агента, наприклад, другий контейнер, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного агента, і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. В іншому втіленні, набір включає контейнер, що містить ефективну кількість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, ефективну кількість іншого терапевтичного агента і фармацевтично прийнятний носій або ексціпієнт. Приклади інших терапевтичних агентів включають, але не обмежуються ними, ті, що наведені вище.

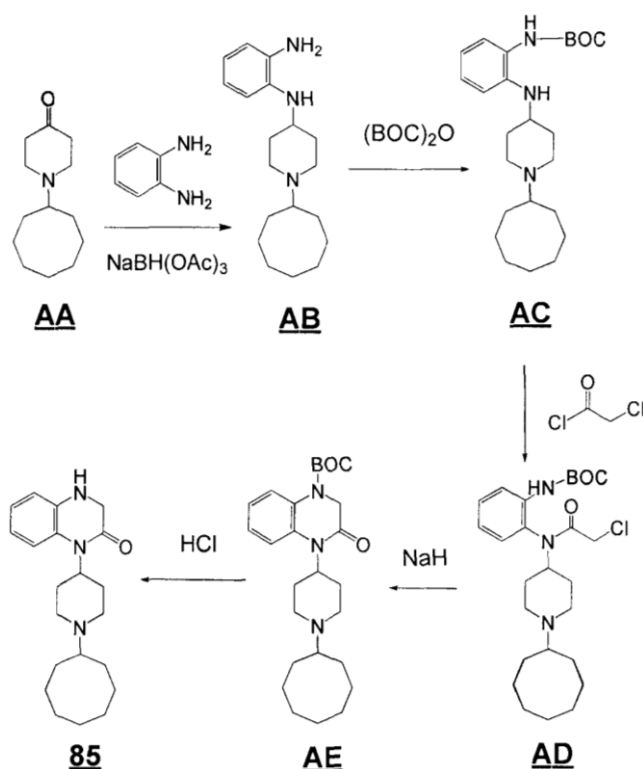
Набори, згідно з винаходом, також можуть містити пристрій, що є корисним для введення одиничних дозованих форм. Приклади таких пристроїв включають, але не обмежуються ними, шприц, мішок для крапельниці, пластир, інгалятор і клізму.

Наступні приклади наведені для полегшення розуміння винаходу і, звичайно, не повинні розглядатись як такі, що специфічно обмежують винахід описаний і заявлений в цьому документі. Такі варіації винаходу, включаючи заміну всіх еквівалентів відомих насьогодні або знайдених пізніше, які будуть в межах знань спеціалістів в цій галузі і змін в рецептурі або незначних змін в експериментальному плані, розглядаються в межах рамок винаходу наведеного в цьому документі.

5. Приклади

Наступні приклади ілюструють різноманітні аспекти винаходу, і не розглядаються як такі, що в будь-якій мірі обмежують формулу винаходу.

5.1 Приклад 1



1-Циклооктилпіперидин-4-он (сполука формули AA) придбана від Vasudha Pharma Chem LTD (Hyderabad, Andhra Pradesh, India).

Сполуку формули AA (10,00 г, 48,0 ммоль) і 1,2-фенілендіамін (10,38 г, 96,0 ммоль, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) суспендували у 200 мл CH_2Cl_2 . До цієї суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 30,42 г, 144,0 ммоль, Acros Organics, Geel, Belgium) і оцтову кислоту (10 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 24 годин, після чого реакційну суміш екстрагували 10 разів, використовуючи кожного разу приблизно 200 мл води. Органічну частину сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи 9,48 г сполуки формули AB у вигляді світлого оранжевого масла (вихід 65,6%).

Ідентичність сполуки формули AB, N¹-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи рідинну хроматографію/маспектрометрію (PX/MC).

Сполука AB: PX/MC (95%, $t_r=1,832$ хв.): $m/z=301,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 302,2).

До суспензії 199 мг (0,66 ммоль) сполуки формули AB і надлишку NaHCO_3 у 10 мл ДСМ при 0°C додавали ди-трет-бутилдикарбонат $((\text{BOC})_2\text{O}$, 144 мг, 0,66 ммоль, Sigma-Aldrich). Після додавання, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім виливали у колонку на силікагелі і елюювали, використовуючи 5%:95% MeOH :ДСМ, одержуючи 247 мг сполу-

ки формули AC у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (вихід 93%).

Ідентичність сполуки формули AC, трет-бутил 2-(1-циклооктилпіперидин-4-іламіно)фенілкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука AC: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,24 (шс, 1H), 6,98 (дт, 1H, $J=1,5$, 8 Гц), 6,67 (м, 2H), 6,12 (шс, 1H), 3,53 (шс, 1H), 3,13 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,27 (т, 2H, $J=10$ Гц), 1,95 (м, 2H), 1,70-1,35 (м, 15H), 1,43 (с, 9H).

До суспензії 230 мг сполуки формули AC і надлишку NaHCO_3 у ДСМ при 0°C додавали краплями за допомогою шприца 2-хлорацетилхлорид (0,047 мл, 0,57 ммоль, Sigma-Aldrich). Після додавання, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом більше 30 хв. Потім, реакційну суміш випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи 273 мг сполуки формули AD (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули AD, трет-бутил 2-(2-хлор-N-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)ацетамідо)фенілкарбамату, підтверджували, використовуючи маспектрометрію (MC).

Сполука AD: MC: $m/z=478$ (M+1) (Розр: 477).

50 мг сполуки формули AD додавали до 3 мл ДМФ при 0°C . До цієї суміші додавали надлишок NaH (3 еквіваленти, Sigma-Aldrich). Потім, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 10 хв. Після охолодження до 0°C , реакційну суміш гасили шляхом додавання льодяної води. Реакційну суміш розводили, використовуючи EtOAc , потім двічі про-

мивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Насичений водний розчин хлориду натрію екстрагували, використовуючи EtOAc. Органічні частини об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи EtOAc, одержуючи сполуку формули AE (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули AE, трет-бутил 4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрокіноксалін-1(2H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука AE: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,63 (шс, 1H), 7,34 (дд, 1H, $J=1,5$, 8 Гц), 7,13 (дт, 1H, $J=1,5$, 8 Гц), 7,08 (дт, 1H, $J=1,5$, 8 Гц), 4,29 (с, 2H), 4,29 (м, 1H), 2,92 (шд, 2H, $J=10$ Гц), 2,66 (м, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,36 (т, 2H, $J=10$ Гц), 1,80-1,43 (м, 16H), 1,54 (с, 9H).

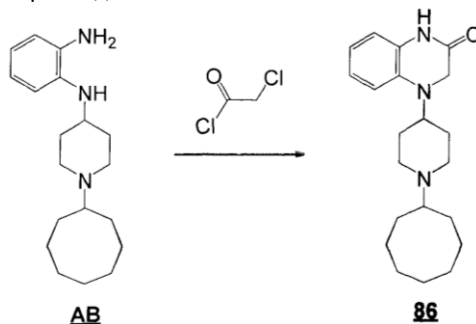
Сполуку формули AE додавали до 4N HCl у 1,4-діоксані при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв., потім концентрували при зниженому

тиску, одержуючи залишок. Залишок розводили, використовуючи EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічну частину сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок потім хроматографували за допомогою препаративної ТШХ (елюювали, використовуючи 15%:85% MeOH:ДСМ), одержуючи 31 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки формули 85 (вихід 98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 85, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3,4-дигідрокіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 85: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 12,21 (шс, 0,5H), 7,78 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,87 (т, 1H, $J=8$ Гц), 6,66 (д, 1H, $J=8$ Гц), 5,03 (шс, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,34 (м, 4H), 2,95 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,8-1,3 (м, 18H); МС: $m/z=342$ ($M+1$) (Розр: 341).

5.2 Приклад 2

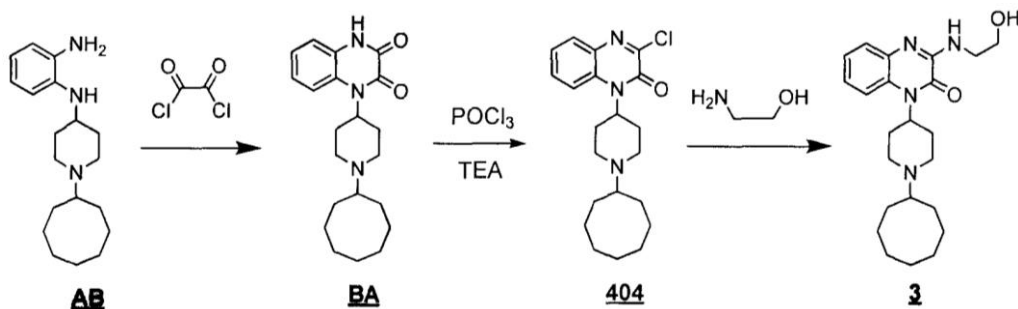


190 мг (0,63 ммоль) сполуки формули AB змішували з 7 мл ДСМ. Додавали NaHCO_3 (158 мг, 1,89 ммоль) і одержану суспензію перемішували при 0°C. До суспензії потім додавали краплями за допомогою шприца 2-хлорацетилхлорид (0,051 мл, 0,63 ммоль). Після додавання, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш потім випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, додавали ацетонітрил і одержану суспензію нагрівали при 80°C протягом 48 годин. Суспензію виливали у колонку на силікагелі і елюювали, використовуючи 5%:95% MeOH:ДСМ, одержуючи 168 мг заміщеної хіноксалі-

ном піперидинової сполуки 86 у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (вихід 78%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 86, 4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3,4-дигідрокіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 86: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,53 (шс, 1H), 6,93 (дт, 1H, $J=1,5$, 8 Гц), 6,69 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,43 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 1,80-1,38 (м, 18H); МС: $m/z=342$ ($M+1$) (Розр: 341).



Сполуку формули АВ (14,40 г, 47,84 ммоль) додавали до 100 мл сухого DCE. Цю суміш додавали краплями до розчину оксалілдіхлориду (8,37 г, 66,44 ммоль, Sigma-Aldrich) у 200 мл сухого DCE. В атмосфері аргону, одержану суміш перемішували магнітною мішалкою при температурі приблизно 25°C протягом 1 години. Суміш потім нагрівали до 60°C протягом 10 годин. Суміш потім охолоджували до приблизно 25°C і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок матеріалу додавали до 300 мл MeOH і адсорбували на силікагелі, одержуючи залишки, що хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 100%:0% EtOAc:MeOH до 0%:100% EtOAc:MeOH. Фракції продукту об'єднували і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи 10,0 г сполуки формули ВА у вигляді твердої речовини світло-оранжевого кольору (вихід 58%).

Ідентичність сполуки формули ВА, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2,3(1Н,4Н)-діону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука ВА: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,81 (1Н, м), 7,31 (3Н, м), 3,57 (3Н, м), 3,43 (2Н, м), 3,22 (2Н, м), 2,17 (4Н, м), 1,99 (4Н, м), 1,78-1,46 (14Н, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=5,011$ хв.): $m/z=356,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 355,5).

TEA (2 ммоль) і POCl_3 (5 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суспензії сполуки формули ВА (784 мг, 2 ммоль) у толуолі (15 мл) і ДМФ (2 мл) при 25°C. Реакційну суміш нагрівали до 100°C при перемішуванні. Через 30 хв. утворювалася тверда речовина блідо-жовтого кольору. Потім, суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, фільтрували, двічі промивали, використовуючи 1:5 EtOAc:Et₂O (по 10 мл для кожного промивання), і сушили при зниженому тиску при 60°C протягом 12 годин, одержуючи 712 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 87%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404, 3-хлор-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1Н)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 404: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 8,11 (1Н, ш), 7,79 (1Н, д, $J=8$ Гц), 7,67 (1Н, м), 7,44 (1Н, т, $J=8$ Гц), 5,11 (1Н, ш), 3,45-3,30 (4Н, м), 3,11 (2Н, м), 1,96 (2Н, м), 1,73 (2Н, д, $J=8$ Гц), 1,76-1,42 (13Н, м).

TEA (0,38 ммоль) і 2-аміноетанол (0,57 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суспензії заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404 (80 мг, 0,19 ммоль) у ацетонітрилі (3 мл) при 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 90 хв. Після охолодження до приблизно 25°C і гасіння водою (3 мл), утворювався білий осад. Осад фільтрували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 60°C протягом 12 годин, одержуючи 55 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 3 у вигляді

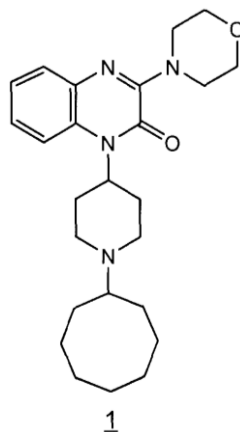
твердої речовини світло-жовтого кольору (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 3, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(2-гідроксиетиламіно)хіноксалін-2(1Н)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 3: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 7,66 (1Н, м), 7,44-7,32 (2Н, м), 7,18 (2Н, м), 4,82 (1Н, т, $J=5,4$ Гц), 4,67 (1Н, ш), 3,58 (2Н, к, $J=5,7$ Гц), 3,47 (2Н, к, $J=5,7$ Гц), 2,86-2,68 (5Н, м), 2,43-2,36 (2Н, м), 1,72-1,41 (16Н, м); МС: $m/z=436,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 435,4).

5.4 Приклад 4

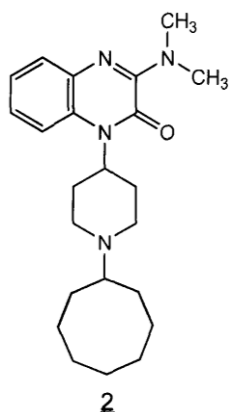
За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 3, наступні заміщені хіноксаліном піперидинової сполуки одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 1. одержували, використовуючи морфолін (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу (вихід 96%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 1, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-морфолінохіноксалін-2(1Н)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

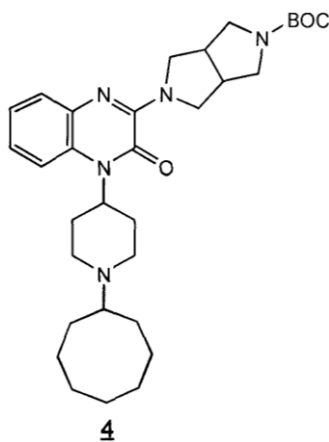
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 1: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 7,67 (1Н, д, $J=8$ Гц), 7,45 (1Н, д, $J=8$ Гц), 7,28 (2Н, т, $J=8$ Гц), 7,21 (2Н, т, $J=8$ Гц), 4,64 (1Н, ш), 3,77 (4Н, м), 3,71 (4Н, м), 2,84 (2Н, м), 2,69-2,61 (3Н, м), 2,39 (2Н, м), 1,72-1,41 (17Н, м); РХ/МС: $m/z=425,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 424,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку **2** одержували, використовуючи диметиламін (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу (вихід 92%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **2**, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(диметиламіно)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука **2**: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 7,60 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,20 (2H, м), 4,60 (1H, ш), 3,22 (6H, с), 2,84 (2H, м), 2,69-2,62 (3H, м), 2,40 (2H, м), 1,72-1,41 (17H, м); РХ/МС: $m/z=383,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 382,5).

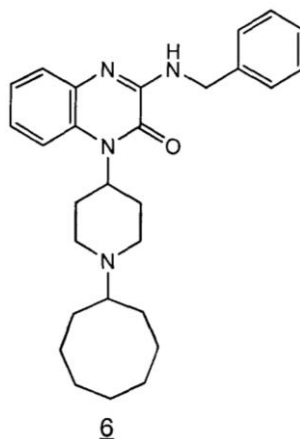


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку **4** одержували, використовуючи трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (Chembasics Pty. Ltd., Perth, Australia), замість 2-аміноетанолу (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **4**, трет-бутил 5-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука **4**: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 7,61 (1H, д, $J=4$ Гц), 7,34 (1H, м), 7,22-7,18 (2H, м), 4,65 (1H, ш), 4,01 (2H, м), 3,71 (1H, м), 3,44 (2H, м), 3,15 (3H, м), 2,92 (5H, м), 2,72 (3H, м), 1,78-1,40 (17H, м),

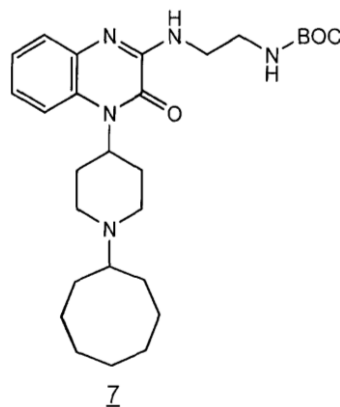
1,39 (9H, с); РХ/МС: $m/z=550,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 549,8).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку **6** одержували, використовуючи бенілметанамін (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **6**, 3-(бензиламіно)-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука **6**: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 8,08 (1H, м), 7,40-7,19 (9H, м), 4,60 (2H, д, $J=6$ Гц), 3,41 (5H, м), 3,15 (2H, м), 2,10-1,47 (17H, м); РХ/МС: $m/z=445,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 444,6).

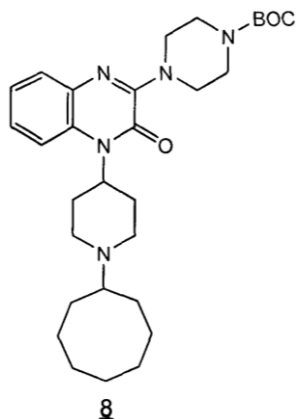


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку **7** одержували, використовуючи трет-бутил 2-аміноетилкарбамат (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу (вихід 90%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **7**, трет-бутил 2-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етилкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука **7**: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 8,00-7,5 (2H, ш), 7,43 (1H, м), 7,22 (2H, м), 6,98 (1H, м), 4,98 (1H, ш), 3,45 (7H, м), 3,21-3,09 (5H, м), 2,04-1,45 (15H,

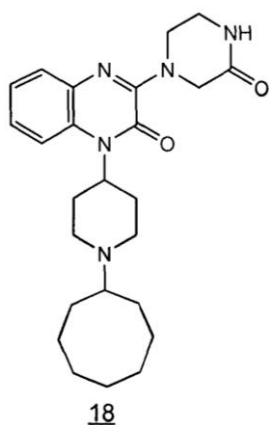
м), 1,37 (9H, с); РХ/МС: $m/z=498,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 497,7).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 8 одержували, використовуючи трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу (вихід 86%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 8, трет-бутил 4-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперазин-1-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 8: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 7,67 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=8$ Гц), 4,63 (1H, ш), 3,75 (4H, с), 3,45 (4H, с), 2,84 (2H, м), 2,69-2,61 (3H, м), 2,39 (2H, т, $J=8$ Гц), 1,71-1,42 (17H, м), 1,42 (9H, с); РХ/МС: $m/z=524,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 523,7).

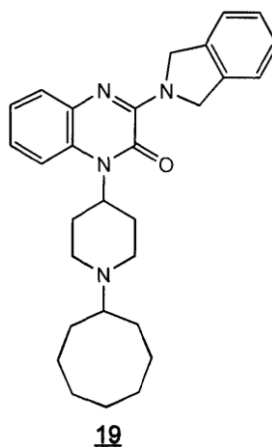


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 18 одержували, використовуючи піперазин-2-он (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу, одержуючи тверду безбарвну речовину (вихід 86%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 18, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(3-оксопіперазин-1-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 18: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 8,01 (1H, с), 7,83 (1H, м), 7,49 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,28 (2H, м), 4,94

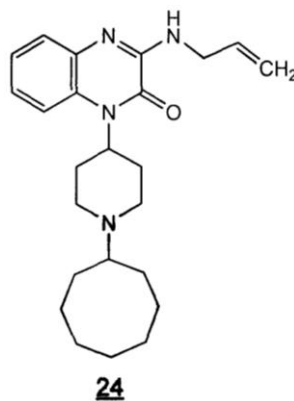
(1H, ш), 4,31 (2H, с), 4,02 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 3,41-3,58 (8H, м), 2,01-1,47 (17H, м); РХ/МС: $m/z=438$ $[M+H]^+$ (Розр: 437,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 19 одержували, використовуючи ізоіндолін (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу, одержуючи тверду безбарвну речовину (вихід 75%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 19, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(ізоіндолін-2-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 19: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 7,62 (1H, с), 7,41 (3H, с), 7,31 (2H, с), 7,19 (2H, м), 5,23 (4H, ш), 4,69 (1H, ш), 2,87-2,28 (7H, м), 1,78-1,44 (16H, м); РХ/МС: $m/z=457$ $[M+H]^+$ (Розр: 456,6).

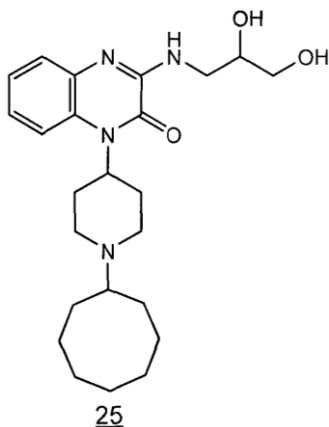


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 24 одержували, використовуючи проп-2-ен-1-амін (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу, одержуючи тверду безбарвну речовину (вихід 90%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 24, 3-(аліламіно)-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 24: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 7,65 (2H, м), 7,37 (1H, м), 7,18 (2H, м), 5,94 (1H, м), 5,14 (2H, м), 4,62 (1H, ш), 4,01 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 2,85-2,31

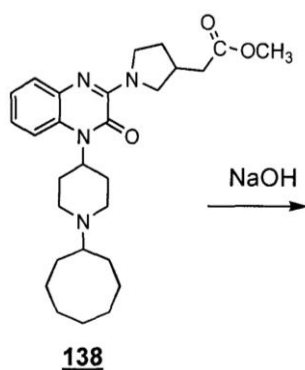
(7H, м), 1,73-1,42 (16H, м); PX/MC: $m/z=395$ $[M+H]^+$ (Розр: 394,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 25 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, 3-амінопропан-1,2-діол (Sigma-Aldrich), одержуючи тверду безбарвну речовину (вихід 77%).

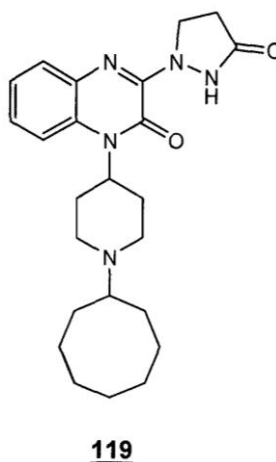
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 25, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(2,3-дигідроксипропіламіно)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 25: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 7,70 (1H, м), 7,38 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,20 (2H, м), 5,02 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 4,73 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 4,72 (1H, ш), 3,71 (1H, м), 3,57 (1H, м), 3,44-3,33 (3H, м), 3,00-2,36 (6H, м), 1,78-1,44 (17H, м); PX/MC: $m/z=429$ $[M+H]^+$ (Розр: 428,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 138 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, метил 2-(піролідин-3-іл)ацетат, (вихід 98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 138, метил 2-(1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідин-3-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.



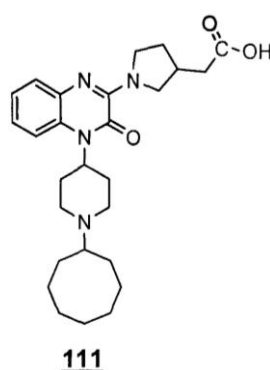
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 119 одержували, використовуючи гідрохлорид піразолідин-3-ону (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу, одержуючи тверду аморфну речовину білого кольору (вихід 59%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 119, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(3-оксопіразолідин-1-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 119: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 7,64 (1H, ш), 7,51 (1H, д, $J=4$ Гц), 7,25 (2H, м), 4,90 (1H, м), 4,44 (2H, д, $J=8$ Гц), 2,98 (2H, м), 2,80 (2H, д, $J=8$ Гц), 2,80 (1H, м), 2,70 (2H, м), 2,43 (2H, м), 1,75-1,40 (16H, м); PX/MC (100%, $t_{\text{r}}=1,19$ хв.): $m/z=424,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 423,3).

5.5 Приклад 5

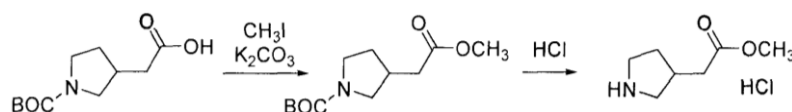
За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 3, наступну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404.



Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 138: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,53 (1H, ш), 7,45 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,13 (2H, м), 4,90 (1H, ш), 4,12 (1H, ш), 4,10 (1H, ш), 3,85 (1H, ш), 3,71 (3H, с), 3,55 (1H, ш), 2,95 (2H, д, $J=12$ Гц), 2,79 (2H, м), 2,65 (2H, м), 2,55-2,36 (3H, м), 2,18 (1H, м), 1,90-1,40 (18H, м); PX/MC (99%, $t_{\text{r}}=1,42$ хв.): $m/z=481,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 480,3).

Для перетворення естеру на кислоту, до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполу-

ки 138 (115 мг, 0,239 ммоль) і MeOH (4 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2N водний NaOH (0,14 мл, 0,958 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до температури 50°C і перемішували протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску, реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (5 мл). Водну порцію нейтралізували шляхом додавання 2N водної HCl при температурі 0°C. Потім, суміш двічі екстрагували, використовуючи EtOAc (по 10 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 107 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 96%).



До суспензії 2-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл)оцтової кислоти (500 мг, 2,18 ммоль, Astatec Pharmaceutical Technology Co.) у ДМФ (10 мл) додавали метилйодид (163 мкл, 2,62 ммоль, Sigma-Aldrich) і K₂CO₃ (904 мг, 6,53 ммоль). Ці компоненти перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години, після чого реакційну суміш гасили водою (20 мл), три рази екстрагували, використовуючи EtOAc (по 20 мл для кожного екстрагування), двічі промивали водою (по 20 мл для кожного промивання), промивали насиченим водним NaCl (10 мл), сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи трет-бутил 3-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилат у вигляді масла. До суміші трет-бутил 3-(2-метокси-2-оксоетил)піролідін-1-карбоксилату (2,18 ммоль) у діоксані (10 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 4N HCl у діоксані (10,8 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111, 2-(1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

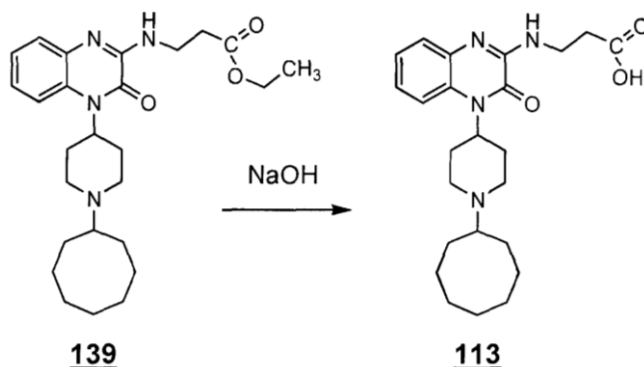
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 111: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 7,61 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=8 Гц), 7,14 (2H, м), 4,70 (1H, ш), 4,40-3,40 (4H, м), 3,00 (2H, м), 2,80 (4H, м), 2,65 (2H, м), 2,40 (2H, м), 2,10 (1H, м), 1,85-1,40 (18H, м); РХ/МС (100%, t_r=1,32 хв.): m/z=467,2 [M+H]⁺ (Розр: 466,3).

Метил 2-(піролідін-3-іл)ацетат одержували наступним чином:

50°C протягом 2 годин. Потім, суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи 380 мг гідрохлориду метил 2-(піролідін-3-іл)ацетату у вигляді безбарвного масла (вихід 96% за дві стадії), ідентичність якого підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Метил 2-(піролідін-3-іл)ацетат: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 9,70 (2H, ш), 3,70 (3H, с), 3,62 (1H, м), 3,47 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,00 (1H, м), 2,74 (1H, м), 2,54 (2H, д, J=8 Гц), 2,26 (1H, м), 1,73 (1H, м); РХ/МС (100%, t_r=0,34 хв.): m/z=144,0 [M+H]⁺ (Розр: 143,1).

За допомогою методики подібної до використованої у Прикладі 3, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404 потім перетворювали із естеру на кислоту за допомогою методики подібної до описаної вище.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 139 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, етил 3-амінопропаноат (Sigma-Aldrich), (вихід >98%).

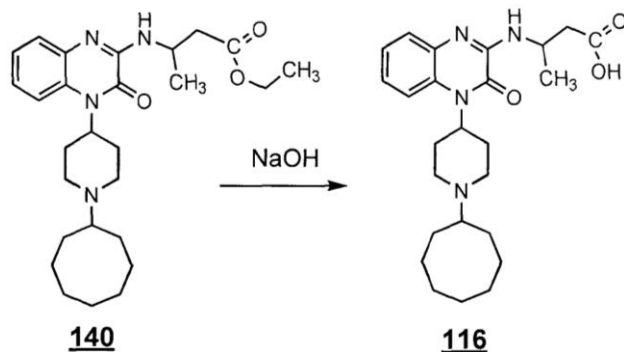
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 139, етил 3-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-іламіно)пропаноату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 139: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 7,60 (1H, ш), 7,52 (1H, м), 7,19 (2H, м), 6,69 (1H, м), 5,00 (1H, ш), 4,17 (2H, к, J=8 Гц), 3,82 (2H, к, J=8 Гц), 2,96 (2H, м), 2,80 (2H, м), 2,71 (2H, т, J=8 Гц), 2,50-2,35

(3H, м), 2,01 (2H, м), 1,80-1,40 (14H, м); РХ/МС (95%, $t_r=1,47$ хв.): $m/z=455,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 454,3).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 113, 3-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)пропанової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 140 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, гідрохлорид етил 3-амінобутаноату (Sigma-Aldrich), (вихід 89%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 140, етил 3-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)бутаноату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

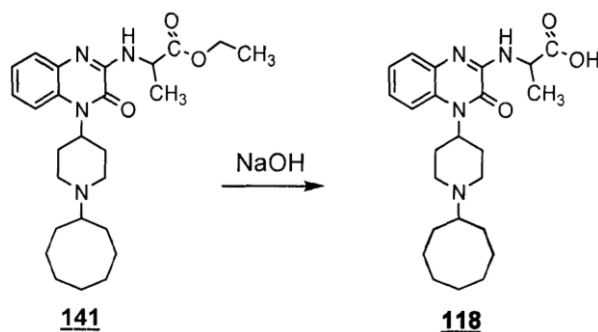
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 140: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,60 (1H, ш), 7,52 (1H, м), 7,19 (2H, м), 6,57 (1H, д, $J=8$ Гц), 5,00 (1H, ш), 4,60 (1H, м), 4,14 (2H, к, $J=8$ Гц), 3,20-2,30 (9H, м), 2,00-1,40 (16H, м), 1,37 (3H, д, $J=8$ Гц),

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 113: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,68 (1H, м), 7,47 (1H, м), 7,41 (1H, м), 7,19 (1H, м), 5,00-4,30 (2H, м), 3,59 (2H, к, $J=8$ Гц), 3,50-3,10 (2H, м), 2,91 (2H, м), 2,71 (2H, м), 2,60 (2H, т, $J=8$ Гц), 2,50 (2H, м), 1,80-1,40 (16H, м); РХ/МС (98%, $t_r=1,34$ хв.): $m/z=427,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 426,3).

1,26 (3H, т, $J=8$ Гц); РХ/МС (100%, $t_r=1,52$ хв.): $m/z=469,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 468,3).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 116, 3-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)бутаної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 116: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,60 (1H, м), 7,40 (1H, м), 7,06 (2H, м), 5,70-5,00 (2H, м), 4,55 (1H, м), 3,40-3,20 (3H, м), 3,02 (2H, м), 2,80-2,60 (4H, м), 1,96 (2H, м), 1,80-1,38 (14H, м), 1,41 (3H, д, $J=8$ Гц); РХ/МС (100%, $t_r=1,47$ хв.): $m/z=441,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 440,3).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 141 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, гідрохлорид етил 2-амінопропаноату (Sigma-Aldrich), (вихід 92%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 141, етил 2-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)пропаноату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

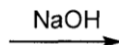
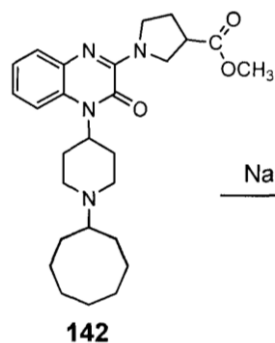
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 141: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,60 (1H, ш), 7,50 (1H, м), 7,19 (2H, м), 6,73 (1H, д, $J=8$ Гц), 4,75 (1H, м), 4,23 (2H, к, $J=8$ Гц), 2,97 (2H, м), 2,80 (2H,

м), 2,67 (1H, м), 2,43 (2H, м), 1,85-1,40 (16H, м), 1,56 (3H, д, $J=4$ Гц), 1,29 (3H, т, $J=8$ Гц); РХ/МС (100%, $t_r=1,55$ хв.): $m/z=455,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 454,3).

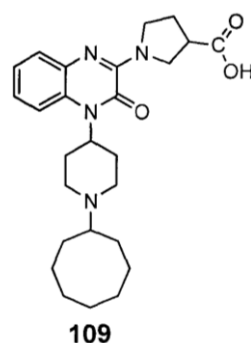
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 118, 2-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)пропанової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 118: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMSO$): 7,77 (1H, м), 7,50 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,39 (1H, м), 7,19 (2H, м), 4,80

(1H, ш), 4,39 (1H, м), 3,20-2,85 (7H, м), 2,00-1,40 (16H, м), 1,44 (3H, д, J=8 Гц); РХ/МС (100%,



$t_r=1,54$ хв.): $m/z=427,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 426,3).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 142 одержували, використовуючи замість 2-аміноетанолу, гідроклорид метил піролідін-3-карбоксилату (Sigma-Aldrich), (вихід 71%).

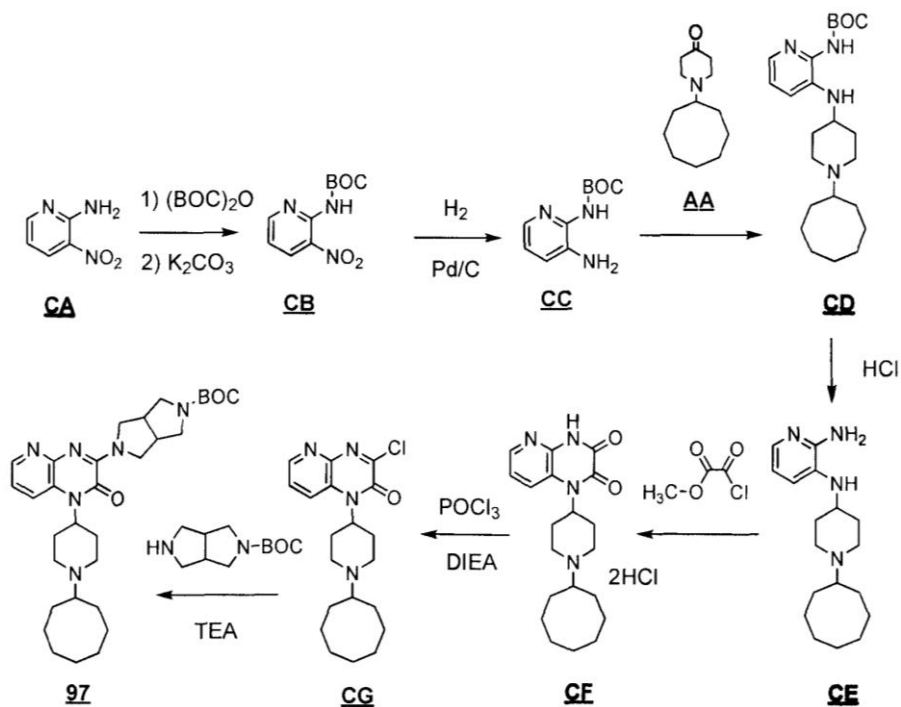
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 142, метил 1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 142: ^1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl_3): 7,55 (1H, ш), 7,50 (1H, д, J=8 Гц), 7,14 (2H, м), 4,90 (1H, ш), 4,30-3,90 (4H, м), 3,72 (3H, с), 3,13 (1H, м), 2,95 (2H, м), 2,79 (2H, м), 2,67 (1H, м), 2,42 (2H, м), 5.6 Приклад 6

2,23 (2H, м), 1,90-1,40 (18H, м); РХ/МС (98%, $t_r=1,46$ хв.): $m/z=467,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 466,3).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 109, 1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 109: ^1H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO): 7,76 (1H, ш), 7,36 (1H, м), 7,16 (2H, м), 4,90 (1H, ш), 4,20-3,70 (4H, м), 3,60-2,90 (8H, м), 2,20-1,90 (4H, м), 1,80-1,40 (14H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,38$ хв.): $m/z=453,3$ $[M+H]^+$ (Розр: 452,3).



Суміш сполуки формули CA (3-нітропіридин-2-аміну, 1,39 г, 10 ммоль, Sigma-Aldrich), $(\text{BOC})_2\text{O}$ (20 ммоль) і DMAP (каталітичну кількість, Sigma-Aldrich) у ТГФ (28 мл) перемішували при 90°C протягом 1 години. Після охолодження до темпе-

ратури приблизно 25°C і гасіння водою (10 мл), суміш три рази екстрагували, використовуючи EtOAc, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. При температурі приблизно 25°C , одержане жовте масло змішували з MeOH (33

мл), потім додавали K_2CO_3 (30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 години. Після охолодження до температури приблизно 25°C, додавали 2N водну HCl (10 мл) і показник рН доводили до значень в інтервалі від приблизно 7 до приблизно 8. Потім, суміш три рази екстрагували, використовуючи $EtOAc$, сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску. Одержане масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 10%:90% $EtOAc$: n -гексан до 50%:50% $EtOAc$: n -гексан, одержуючи сполуку формули CB у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 91%).

Ідентичність сполуки формули CB , трет-бутил 3-нітропіридин-2-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Сполука CB : 1H ЯМР: δ_H (300 МГц, $CDCl_3$): 9,59 (1H, с), 8,72 (1H, дд, $J=4,5$, 1,5 Гц), 8,5 (1H, дд, $J=8,4$, 1,5 Гц), 7,14 (1H, дд, $J=8,4$, 4,8 Гц), 1,56 (9H, с).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули CB (2,11 г, 9,07 ммоль), 10% паладію на вугіллі (210 мг, Sigma-Aldrich) і $MeOH$ (35 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 16 годин. Після відфільтровування Pd/C , суміш промивали, використовуючи $EtOAc$ і $MeOH$, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину суспендували у суміші 3:2 n -гексан:діетиловий етер, яку фільтрували і промивали n -гексаном, одержуючи сполуку формули CC у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 87%).

Ідентичність сполуки формули CC , трет-бутил 3-амінопіридин-2-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Сполука CC : 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,76 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,10 (1H, дд, $J=8,4$, 1,5 Гц), 6,99 (1H, дд, $J=8,4$, 4,8 Гц), 1,52 (9H, с).

Суміш сполуки формули CC (710 мг, 3,4 ммоль), сполуки формули AA (5,1 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (10,2 ммоль) і $AcOH$ (5,1 ммоль) у $CHCl_3$ (18 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 16 годин. Після гасіння насиченим розчином $NaHCO_3$, суміш екстрагували, використовуючи $CHCl_3$, сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску. Залишок піддавали хроматографії, використовуючи аміносилікагелеву колонку (Yamazen Corp. W091-01), елюючи, використовуючи градієнт від 5%:95% $EtOAc$: n -гексан до 20%:80% $EtOAc$: n -гексан до 50%:50% $EtOAc$: n -гексан, одержуючи сполуку формули CD у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 63%).

Ідентичність сполуки формули CD , трет-бутил 3-(1-циклооктилпіридин-4-іламіно)піридин-2-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Сполука CD : 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,59 (1H, с), 7,60 (1H, т, $J=4$ Гц), 7,01 (2H, д), 4,67 (1H, д, $J=8$ Гц), 3,25 (1H, м), 2,67 (2H, м), 2,35-2,30 (2H, м), 1,88-1,85 (2H, м), 1,69-1,60 (2H, м), 1,56-1,32 (25H, м).

До суспензії сполуки формули CD (317 мг, 0,79 ммоль) у $EtOAc$ (5 мл) при температурі при-

близно 25°C додавали 4N HCl у $EtOAc$ (7,9 ммоль), яку премішували при приблизно 25°C протягом 1 години і потім протягом більше 3 годин при 50°C. Після нейтралізації з використанням 28% водного аміаку, показник рН доводили до значень в інтервалі від приблизно 13 до приблизно 14. Потім, суміш три рази екстрагували, використовуючи $EtOAc$, органічні порції об'єднували, сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 237 мг сполуки формули CE у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули CE , N^3 -(1-циклооктилпіридин-4-іл)піридин-2,3-діаміну, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Сполука CE : 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,80 (1H, д, $J=4$ Гц), 7,66 (1H, с), 6,39 (1H, д, $J=4$ Гц), 4,12 (1H, м), 2,79 (1H, м), 2,68-2,61 (6H, м), 2,43 (2H, м), 1,92-1,48 (24H, м).

До суміші сполуки формули CE (168 мг, 0,79 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C додавали краплями протягом 10 хв. метил 2-хлор-2-оксоацетат (0,79 ммоль, Sigma-Aldrich) у CH_2Cl_2 (3 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Після гасіння насиченим розчином $NaHCO_3$, суміш три рази екстрагували, використовуючи $CHCl_3$. Потім, органічні порції об'єднували, сушили ($MgSO_4$) і концентрували при зниженому тиску. При температурі приблизно 25°C, одержане масло змішували з етанолом (4 мл) і суміш потім додавали до метоксиду натрію (1,09 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 години. Після концентрування при зниженому тиску, до одержаного масла додавали воду (0,5 мл) і 2N HCl (1 мл). Одержаний осад фільтрували, промивали, використовуючи суміш 90%:10% вода: $MeOH$, і сушили при зниженому тиску при 60°C протягом 12 годин, одержуючи дигідрохлорид сполуки формули CF у вигляді безбарвної твердої речовини.

Ідентичність сполуки формули CF , 1-(1-циклооктилпіридин-4-іл)піридо[3,2- b]піразин-2,3(1H,4H)-діону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MS .

Сполука CF : 1H ЯМР: δ_H (300 МГц, $DMCO-d_6$): 12,39 (1H, с), 9,8 (1H, ш), 8,27 (1H, м), 8,14 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 7,21 (1H, дд, $J=4,5$, 8,1 Гц), 4,91 (1H, м), 3,45-3,3 (6H, м), 2,99 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,99 (2H, м), 1,58-1,46 (11H, м); PX/MS : $m/z=357$ $[M+H]^+$ (Розр: 356,5).

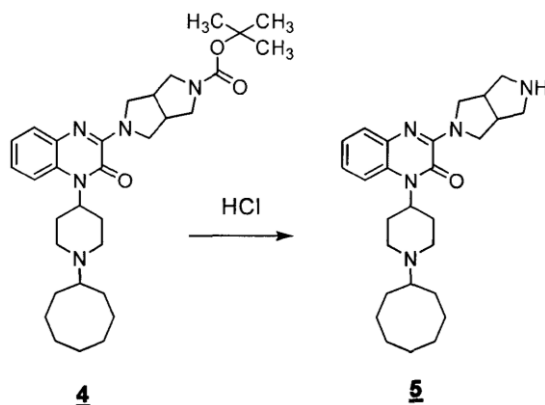
До суспензії сполуки формули CF (220 мг, 0,62 ммоль) і $DIEA$ (1,85 ммоль, Sigma-Aldrich) у толуолі (6 мл) і DMF (1 мл) додавали фосфорилхлорид (1,85 ммоль, Sigma-Aldrich) при 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 45 хв. Після охолодження до температури приблизно 25°C і гасіння водою, суміш три рази екстрагували, використовуючи $CHCl_3$ /воду, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 187 мг сполуки формули CG у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід 81%).

Ідентичність сполуки формули CG , 3-хлор-1-(1-циклооктилпіридин-4-іл)піридо[3,2- b]піразин-

2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи PX/МС.

Сполука CG: PX/МС: $m/z=375$ $[M+H]^+$ (Розр: 374,2).

TEA (0,21 ммоль) і трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (0,21 ммоль) додавали до суспензії сполуки формули CG (80 мг, 0,21 ммоль) у ацетонітрилі (3 мл) при 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C і гасіння водою (3 мл), суміш три рази екстрагували, використовуючи $CHCl_3$ /воду, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 97%:3% $CHCl_3$:MeOH до 90%:10% $CHCl_3$:MeOH, одержуючи 68 мг заміщеної хіноксалинової сполуки 5.7 Приклад 7



До суспензії заміщеної хіноксалинової піперидинової сполуки 4 (120 мг, 0,22 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) і MeOH (1 мл) додавали 4N HCl у 1,4-діоксані (2 мл) при температурі приблизно 25°C. Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1 години. Одержаний осад фільтрували, промивали діетиловим етером (3 мл) і сушили при зниженому тиску при 70°C, одержуючи 123 мг заміщеної хіноксалинової піперидинової сполуки 5 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід >98%).

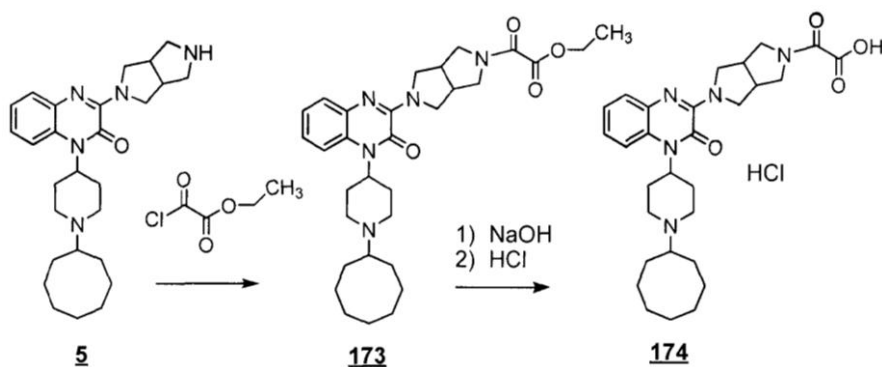
саліном піперидинової сполуки 97 у вигляді твердої аморфної речовини жовтого кольору (вихід 62%).

Ідентичність заміщеної хіноксалинової піперидинової сполуки 97, трет-бутил 5-(1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіrido[3,2-b]піразин-3-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Заміщена хіноксалиновою піперидиновою сполука 97: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 8,33 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 7,87 (1H, м), 7,04 (1H, м), 4,46 (1H, м), 4,20 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,82 (1H, м), 3,62 (2H, м), 3,30 (2H, м), 2,96 (4H, м), 2,66 (2H, м), 2,41 (2H, м), 1,75-1,44 (26H, м).

Ідентичність заміщеної хіноксалинової піперидинової сполуки 5, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалин-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/МС.

Заміщена хіноксалиновою піперидиновою сполука 5: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO): 9,67-9,54 (3H, ш), 7,91 (1H, ш), 7,53 (1H, с), 7,22 (2H, м), 5,03 (1H, ш), 4,50-3,90 (12H, м), 3,41-3,00 (6H, м), 2,07 (2H, м), 1,89-1,43 (13H, м); PX/МС: $m/z=450,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 449,6).

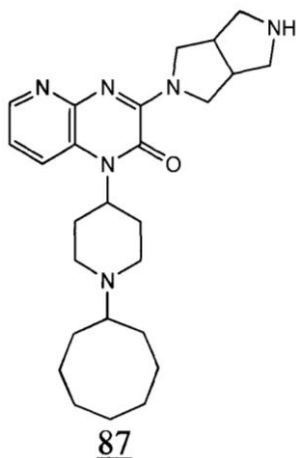


До суміші заміщеної хіноксалинової піперидинової сполуки 5 (180 мг, 0,328 ммоль) і CH_2Cl_2 (4 мл) при 0°C додавали піридин (93 мкл, 1,148

ммоль) і етил 2-хлор-2-оксоацетат (92 мкл, 0,820 ммоль, Sigma-Aldrich). Після нагрівання до температури приблизно 25°C реакційну суміш пере-

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука
10: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 9,53 (1H, с),
7,53 (1H, д, $J=4$ Гц), 7,33-7,26 (2H, м), 5,39 (1H,

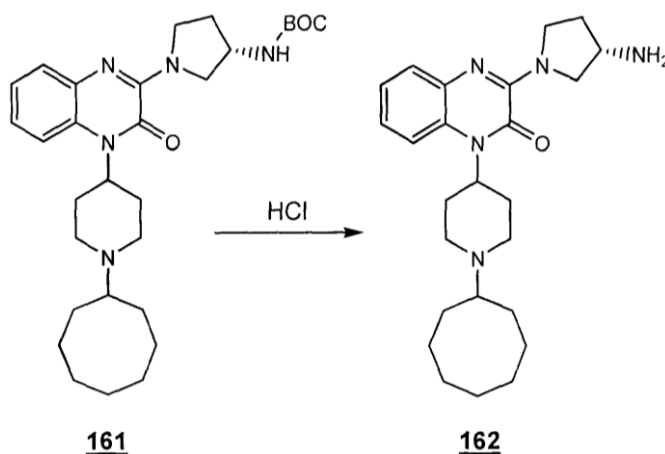
ш), 4,04 (4H, c), 3,42-3,35 (5H, м), 3,20 (4H, c), 1,99 (2H, c), 1,73-1,43 (15H, м); PX/MC: $m/z=424,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 423,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 87 одержували, використовуючи замість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 4, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 97, (вихід 82%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 87, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)піrido[3,2-b]піразин-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 87: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО): 10,0 (1H, м), 9,58 (1H, м), 8,89 (1H, ш), 8,26 (1H, д, $J=5,2$ Гц), 7,44 (1H, м), 5,15 (1H, ш), 4,42-4,36 (3H, м), 3,95-3,88 (3H, м), 3,56-3,02 (11H, м), 2,08-1,44 (16H, м); PX/MC: $m/z=451$ $[M+H]^+$ (Розр: 450,6).



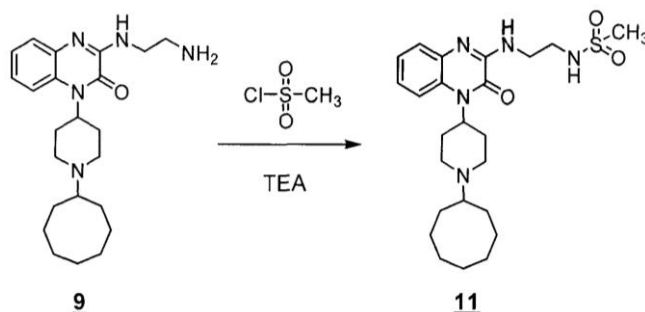
За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 3, гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 161, (S)-трет-бутил 1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-ілкарбамат, одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 404, використовуючи (S)-трет-бутил піролідін-3-ілкарбамат (Sigma-Aldrich), замість 2-аміноетанолу. Потім, за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 162 одержували із заміщеної хіноксалі-

ном піперидинової сполуки 161 (вихід 98% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 162, (S)-3-(3-амінопіролідін-1-іл)-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

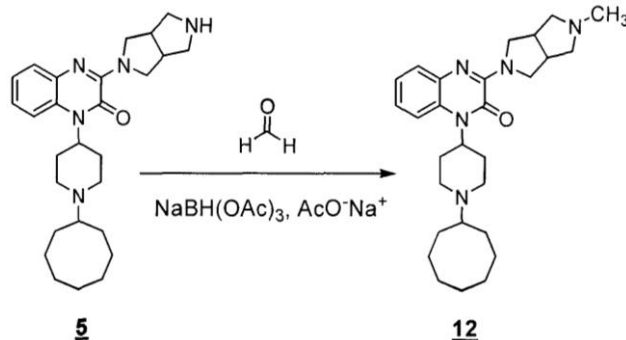
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 162: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 7,64 (1H, ш), 7,41 (1H, ш), 7,14 (2H, м), 4,08 (2H, м), 3,93 (1H, м), 3,72 (1H, м), 3,57 (1H, м), 3,02 (2H, д, $J=12$ Гц), 2,91 (2H, м), 2,77 (1H, м), 2,54 (2H, м), 2,14 (1H, м), 1,90-1,45 (18H, м); PX/MC (99%, $t_r=0,58$ хв.): $m/z=424,3$ $[M+H]^+$ (Розр: 423,3).

5.9 Приклад 9



TEA (0,316 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,087 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 9 (40 мг, 0,079 ммоль) у CH_2Cl_2 при 0°C і одержану реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Потім, додавали додаткову порцію метансульфонілхлориду (0,174 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 7 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C , суміш три рази екстрагували, використовуючи CHCl_3 /воду, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи безбарвне масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 95%:5% CHCl_3 :MeOH до 90%: 10% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 27 мг заміщеної хінок-

5.10 Приклад 10



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 5 (100 мг, 0,18 ммоль), 39% формальдегід (0,27 ммоль, Sigma-Aldrich), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,54 ммоль) і ацетат натрію (0,54 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до CHCl_3 (5 мл) і одержану реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Після гасіння насиченим розчином NaHCO_3 , суміш екстрагували, використовуючи CHCl_3 /воду. Потім, органічну порцію сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску. Залишок піддавали хроматографії, використовуючи аміно-силікагелеву колонку (Yamazen Corp. W091-01), елювали, використовуючи градієнт від 30%:70% EtOAc:n-гексан до 70%:30% EtOAc:n-гексан, одержуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 12 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 75%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 12, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-

саліном піперидинової сполуки 11 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 73%).

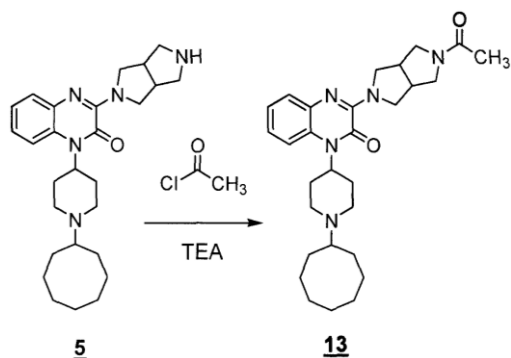
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 11, N-(2-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)метансульфонамід, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 11: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 7,68 (1H, м), 7,57 (1H, м), 7,25-7,15 (2H, м), 3,53 (2H, t), 3,23 (2H, м), 2,93 (3H, с), 2,85-2,55 (4H, м), 2,45-2,30 (5H, м), 1,80-1,40 (14H, м); РХ/МС (100%): $m/z=476,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 476,1).

іл)-3-(5-метилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 12: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 7,61 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,36 (1H, т, $J=4$ Гц), 7,19-7,13 (2H, м), 4,66 (1H, ш), 3,96 (3H, с), 3,78 (3H, м), 2,95-2,54 (10H, м), 2,22 (3H, с), 1,74-1,43 (17H, м); РХ/МС: $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 463,7).

5.11 Приклади

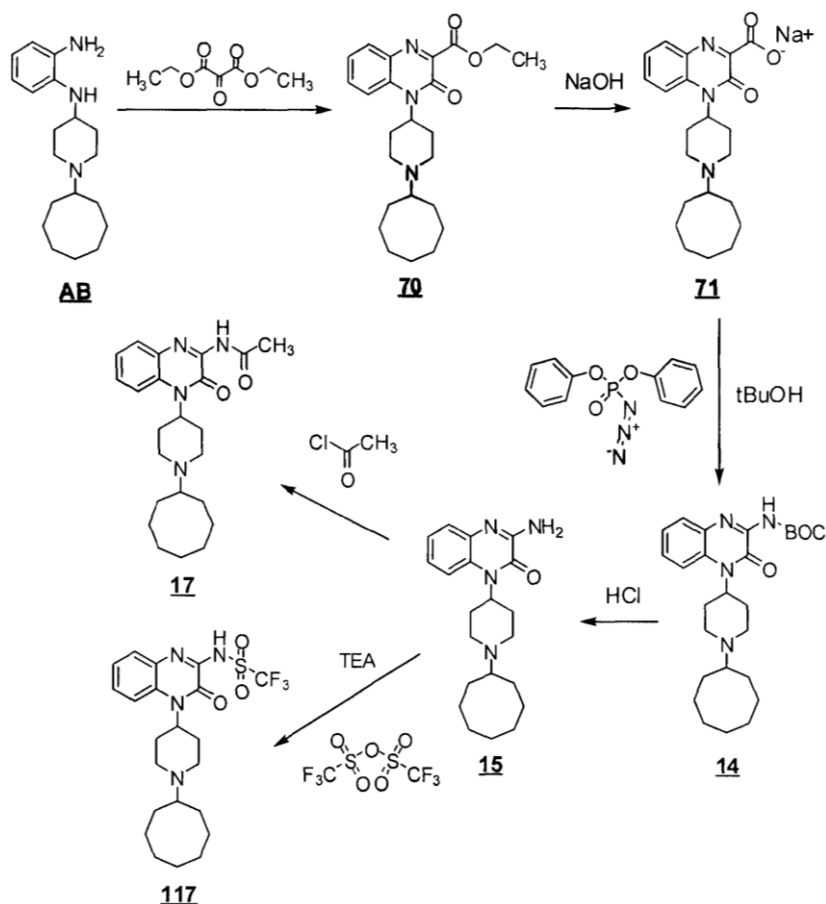


TEA (0,9 ммоль) і ацетилхлорид (0,27 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **5** (100 мг, 0,18 ммоль) у CH_2Cl_2 при 0°C . Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Після нагрівання до температури приблизно 25°C , суміш три рази екстрагували, використовуючи CHCl_3 /воду, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи безбарвне масло. 12 Приклад

ло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 97%:3% CHCl_3 :MeOH до 90%:10% CHCl_3 :MeOH до 85%:15% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 64 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **13** у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **13**, 3-(5-ацетилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука **13**: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO). 7,58 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,35 (1H, т, $J=4$ Гц), 7,18-7,13 (2H, м), 4,61 (1H, ш), 4,03 (1H, ш), 3,68 (2H, дд, $J=4$ Гц), 3,54 (1H, дд, $J=4$ Гц), 3,40 (1H, м), 3,24 (1H, м), 2,99-2,40 (7H, м), 2,38 (2H, т, $J=12$ Гц), 1,93-1,43 (17H, м); РХ/МС: $m/z=492,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 491,7).



Діетил 2-оксомалонат (5 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали краплями до суспензії сполуки формули **AB** (1507 мг, 5 ммоль) у толуолі (15 мл) при 25°C . Одержану реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 4 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C і концентрування при зниженому тиску, одержували

червоне масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 99%: 1% CHCl_3 :MeOH до 95%:5% CHCl_3 :MeOH, одержуючи тверду аморфну речовину червоного кольору. Тверду речовину піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з граді-

ентом від 95%:5% EtOAc:MeOH до 90%:10% EtOAc:MeOH, одержуючи 1100 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 53%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70, етил 4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 70: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО) 7,95 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,87 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 7,31 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,44 (1H, т, J=6,9 Гц), 4,78 (1H, ш), 4,37 (2H, д, J=7,2 Гц), 2,85 (2H, м), 2,60-2,34 (5H, м), 1,70-1,42 (16H, м), 1,32 (3H, т, J=7,2 Гц); РХ/МС: $m/z=412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 411,5).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70 (104 мг, 0,25 ммоль) у етанолі додавали 2N NaOH (0,25 ммоль) при 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 90 хв. Після концентрування при зниженому тиску, одержану жовту тверду речовину сушили при зниженому тиску при 80°C протягом 12 годин, одержуючи 100 мг натрієвої солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 71 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 71, 4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 71: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 7,76 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,64 (1H, дд, J=7,8, 1,5 Гц), 7,48 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,28 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,67 (1H, ш), 2,87-2,34 (7H, м), 1,71-1,42 (16H, м); РХ/МС: $m/z=384$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 383,5).

Дифенілфосфорилазид ("DPPA", 1,2 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суміші натрієвої солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 71 (120 мг, 0,3 ммоль) у трет-БуОН (тобто, 2-метилпропан-2-ол) при 25°C. Потім, реакційну суміш нагрівали до температури 100°C і перемішували протягом 3,5 годин. Після охолодження до приблизно 25°C і гасіння насиченим розчином NaHCO_3 , суміш три рази екстрагували, використовуючи EtOAc/воду, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи оранжеве масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 99%:1% CHCl_3 :MeOH до 95%:5% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 124 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 14 у вигляді твердої аморфної речовини блідожовтого кольору (вихід 91%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 14, трет-бутил 4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 14: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 8,84 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,47 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,34 (1H, т, J=7,2 Гц), 4,69 (1H,

ш), 2,83-2,42 (8H, м), 1,71-1,43 (24H, м); РХ/МС: $m/z=455,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 454,6).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 15 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 14 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7 (вихід 84%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 15, 3-аміно-1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 15: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 7,65 (1H, д, J=8 Гц), 7,33 (1H, м), 7,19 (2H, м), 7,01 (2H, ш), 4,72 (1H, ш), 4,04 (4H, с), 2,85 (2H, д, J=12 Гц), 2,69-2,50 (3H, м), 2,40 (2H, м), 1,71-1,43 (16H, м); РХ/МС: $m/z=355,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 354,5).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 17 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 15 за допомогою методики подібної до наведеної у Прикладі 11 (вихід 78%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 17, N-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)ацетаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

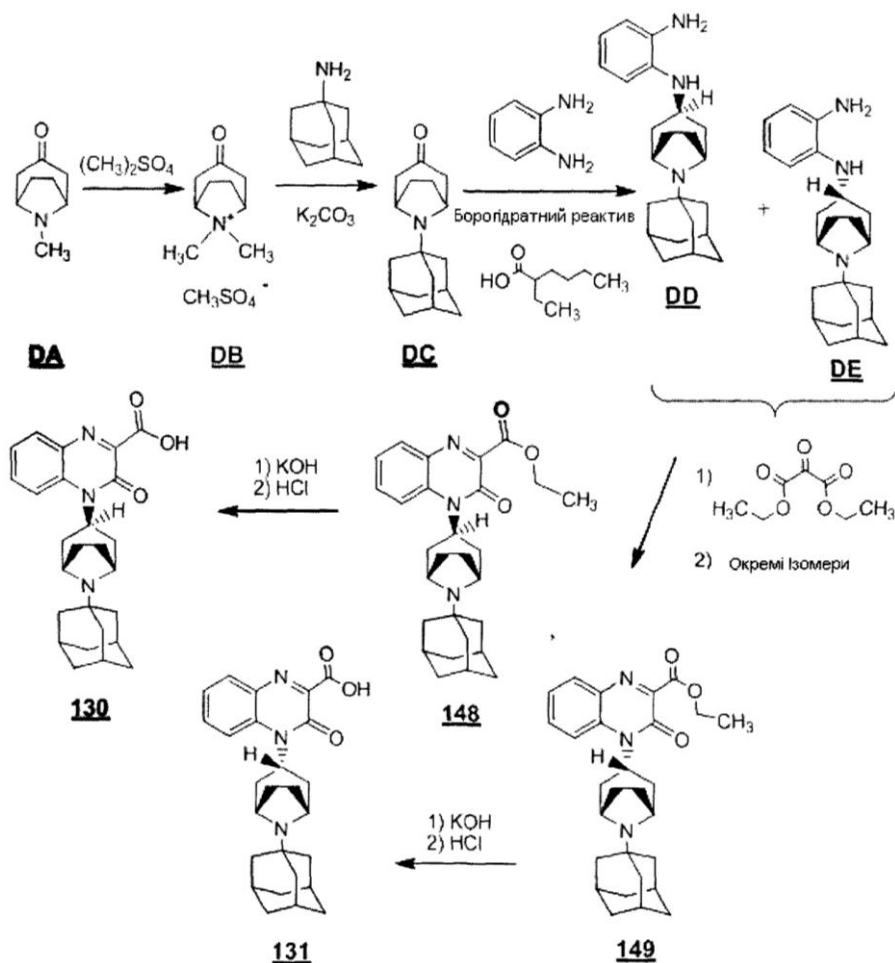
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 17: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, ДМСО): 9,65 (1H, с), 7,90 (1H, ш), 7,63 (1H, д, J=6,3 Гц), 7,49 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,35 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,78 (1H, ш), 3,25-2,52 (6H, м), 2,37 (3H, с), 1,90-1,42 (17H, м); РХ/МС: $m/z=397$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 396,5).

При температурі 0°C, до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 15 (80 мг, 0,205 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) додавали ангідрид трифторметансульфонові кислоти (41,4 мкл, 0,246 ммоль, Sigma-Aldrich) і TEA (86,2 мкл, 0,615 ммоль). Після її нагрівання до температури приблизно 25°C, реакційну суміш перемішували протягом 5,5 годин. Після охолодження до 0°C, суміш гасили насиченим водним NaHCO_3 (5 мл) і три рази екстрагували, використовуючи CHCl_3 (по 5 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок розтирали з MeOH, фільтрували, промивали, використовуючи MeOH, і збирали, одержуючи 36 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 117 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 36%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 117, N-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-1,1,1-трифторметансульфонаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 117: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 9,10 (1H, ш), 7,68 (1H, д, J=8 Гц), 7,35 (1H, д, J=8 Гц), 7,24 (1H, т, J=8 Гц), 7,17 (1H, т, J=8 Гц), 4,90 (1H, м), 3,50-3,30 (3H, м), 3,10 (2H, м), 2,00-1,40 (18H, м); РХ/МС: (100%, $t_r=1,91$ хв.): $m/z=487,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 486,2).

5.13 Приклад 13



Суміш сполуки формули DA (тропінон, 200 г, 1,438 моль, Sigma-Aldrich) і ацетону (1 л) охолоджували до 0°C. Диметилсульфат (143 мл, 1,5098 моль, Sigma-Aldrich) додавали краплями протягом 30 хв. і одержану реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім фільтрували. Осад на фільтрі сушили при зниженому тиску протягом 18 годин, одержуючи 380 г сполуки формули DB у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули DB, тропінон-диметилсульфатної солі, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука DB: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 4,14 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,38 (3H, с), 3,32 (1H, м), 3,12 (1H, м), 2,55-2,40 (4H, м), 1,96 (2H, м).

Суміш сполуки формули DB (40 г, 150,8 ммоль) і води (70 мл) додавали краплями до суміші, що кипить, 1-адамантіламіну (22,8 г, 150,8 ммоль, Sigma-Aldrich) у етанолі (250 мл), що містить K_2CO_3 (2,1 г, 15 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником додаткових 3 години, потім випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок розподіляли між EtOAc (500 мл) і 1M розчином K_2CO_3 (500 мл). Органічну фазу відокремлювали і в одну фазу екстрагували, викорис-

товуючи EtOAc (500 мл). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO_4) і випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло. За допомогою флеш-хроматографії масла, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 3:10 гексани:EtOAc одержували 5,0 г сполуки формули DC у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід 13%).

Ідентичність сполуки формули DC, 8-адамантан-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука DC: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 3,96 (2H, м), 2,50 (2H, дд, $J=16,0$, 4,5 Гц), 2,27 (2H, дд, $J=16$, 1,7 Гц), 2,07 (2H, м), 1,78 (2H, м), 1,71-1,56 (15H, м).

Тетрагідроборат натрію (9,46 г, 250 ммоль, Sigma-Aldrich) суспендували у сухому CH_2Cl_2 (500 мл). Додавали 2-етилгексанову кислоту (126,2 г, 875 ммоль, Sigma-Aldrich) і суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 16 годин. Одержаний борогідратний реактив, що, як вважають, містить натрій трис(2-етилгексанойлокси)гідроборат і має молярність 0,5M, зберігали для подальшого використання.

До суміші сполуки формули DC (5,2 г, 20,05 ммоль), 1,2-фенілендіаміну (4,34 г, 40,1 ммоль) і

CH_2Cl_2 (50 мл) додавали 2-етилгексанову кислоту (5,2 мл, 20,05 ммоль). В атмосфері азоту, одержану суміш охолоджували до 0°C при перемішуванні. Додавали попердньо одержаний, як описано вище, борогідридний реактив (0,5M, 120,3 мл, 60,15 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc (400 мл) і 2M карбонатом натрію (400 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO_4) і випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок. За допомогою флеш-хроматографії залишок, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 EtOAc:гексани з наступним елюванням сумішшю 100:100:10:1 EtOAc:гексани:MeOH:аміак одержували 5 г сполук формули DD і DE у вигляді приблизно 2:1 суміші ендо.екзо (DD:DE) ізомерів (вихід 71%).

Ідентичність сполуки формули DD:DE суміші ізомерів, N-(8-адамantan-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполуки DDDE: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 6,82-6,50 (4H[ізомер 1+2], м), 3,90-3,60 (3H[ізомер 1+2], м), 2,55-1,96 (11H[ізомер 1+2], м), 1,87-1,52 (15H[ізомер 1+2], м).

Наведену вище DD:DE суміш (5,0 г, 14,22 ммоль) і діетил 2-оксомалонат (3,25 мл, 21,3 ммоль, Sigma-Aldrich) розчиняли у сухому толуолі (100 мл). Додавали порошкоподібні 4А молекулярні сита (5 г) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 7 годин. Суміш охолоджували, потім випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок. За допомогою флеш-хроматографії залишок, використовуючи колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 3:1 гексани:EtOAc одержували дві фракції - менш полярну фракцію 1 і більш полярну фракцію 2. Менш полярну фракцію 1 розтирали з діетиловим етером (25 мл), одержуючи 930 мг твердої речовини жовтого кольору. За допомогою РХ/МС виявили, що цей матеріал представляє собою суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 148, ендо ізомер, і заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 149, екзо ізомер. Більш полярну фракцію 2 також розтирали з діетиловим етером (50 мл), одержуючи 1,4 г заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 149 у вигляді твердої речовини білого кольору.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 149, етилового естеру екзо-4-(8-адамantan-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували за допомогою спектроскопії ядерного резонансу з ефектом Оверхаузера ("NOESY") ЯМР експериментальних досліджень і МС.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 149: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 8,37 (1H, шм), 7,91 (1H, дд, J=8,10, 1,56 Гц), 7,59 (1H, дт, 7,24, 1,59 Гц), 7,34 (1H, дт, J=8,04, 0,84 Гц), 5,91 (1H, м), 4,51 (2H, к, J=7,1 Гц), 3,94 (2H, м), 2,61 (2H, дт, J=11,49, 8,30 Гц), 2,09 (3H, м), 1,85-1,55 (19H, м), 1,44 (3H, т, J=7,13 Гц); МС: $m/z=462,3$ [$\text{M}+1$] $^+$ (Розр.: 462,3).

За допомогою повторної хроматографії Фракції 1, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 300:30:1:0,1 гексани:EtOAc:MeOH:аміак одержували 440 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 148 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 148, етилового естеру ендо-4-(8-адамantan-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували за допомогою NOESY ЯМР і МС.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 148: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,92 (1H, дд, J=8,02, 1,49 Гц), 7,61 (1H, т, J=8,15 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,15 Гц), 7,34 (1H, дт, J=8,15, 1,49 Гц), 4,51 (2H, к, J=4,0 Гц), 3,87 (1H, м), 2,22 (2H, м), 2,05 (4H, м), 1,83 (4H, м), 1,72-1,53 (15H, м), 1,44 (3H, т, J=4,0 Гц); МС: $m/z=462,3$ [$\text{M}+1$] $^+$ (Розр.: 462,3).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 148 (440 мг, 0,95 ммоль) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали гідроксид калію (220 мг, 3,8 ммоль) у воді (1 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Після того, як за допомогою ТШХ переконувались, що реакція незавершена, додавали додаткових (5 мл) MeOH, для утворення однорідного розчину і реакційну суміш перемішували при приблизно 25°C протягом додаткових 2 годин. Реакційну суміш випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок суспендували у воді (50 мл) і, використовуючи вимірювач рН, повільно підкислювали до рН 5,5, використовуючи 1M HCl. Суміш фільтрували. Осад на фільтрі промивали ацетоном (50 мл) і сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 18 годин, одержуючи 315 мг твердої речовини білого кольору (вихід 78%). Цю тверду речовину (200 мг) суспендували у діетиловому етері (5 мл) і додавали 1M HCl (1 мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години, потім фільтрували. Осад на фільтрі сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 18 годин, одержуючи 208 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 130 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

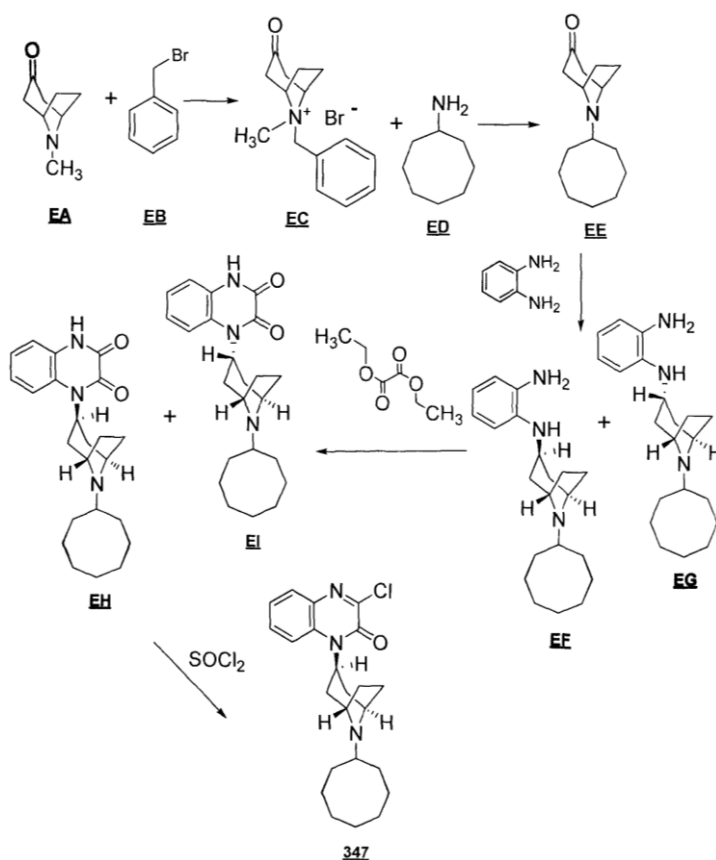
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 130, гідрохлориду ендо-4-(8-адамantan-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 130: ^1H ЯМР: δ_{H} (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DCl}$): 8,16 (1H, д, J=8,61 Гц), 7,99 (1H, дд, J=6,87, 1,16 Гц), 7,82 (1H, дт, J=8,61, 1,16 Гц), 7,53 (1H, т, J=7,76 Гц), 6,15 (1H, м), 4,54 (2H, м), 2,96 (2H, м), 2,55 (2H, м), 2,37-2,25 (13H, м), 1,81-1,74 (6H, м); МС: $m/z=434,5$ [$\text{M}+1$] $^+$ (Розр.: 434,2).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 149 (400 мг, 0,867 ммоль) розчиняли у MeOH (10 мл) при мінімальному нагріванні, потім розчин швидко охолоджували до температури приблизно 25°C . Додавали гідроксид калію (300 мг, 5,35 ммоль) у воді (2 мл) і реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом

18 годин. Реакційну суміш випаровували до сухо-го залишку при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок суспендували у воді (30 мл) і, використовуючи вимірювач рН, повільно підкислювали до рН 5,5, використовуючи 1М HCl. Суміш фільтрували. Осад на фільтрі сушили при зниженому тиску при 50°C протягом 18 годин, одержуючи 165 мг твердої речовини білого кольору. Тверду речовину суспендували у сухому діетиловому етері (5 мл) і додавали 2М HCl у діетиловому етері (1 мл). Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години, потім фільтрували. Осад на фільтрі сушили при зниженому тиску при 50°C протягом 18 годин, одержуючи 160 мг заміщеної хіноксалі-

5.14 Приклад 14



Сполуку формули EB, (бромометил)бензол (6,5 г, 38 ммоль, Sigma-Aldrich), додавали до суміші сполуки формули EA, 8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (5 г, 36 ммоль, Sigma-Aldrich), у ацетоні (100 мл) протягом 30 хв. при температурі приблизно 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години, потім при 38°C протягом 2 годин. Потім, суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, фільтрували і двічі промивали, використовуючи гексани (по 10 мл для кожного промивання), одержуючи 10 г сполуки формули EC у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 85%).

Сполуку формули EC, 8-бензил-8-метил-3-оксо-8-азонійбіцикло[3.2.1]октан бромід (5 г, 16,1

ном піперидинової сполуки 131 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 131, екзо-4-(8-адамантан-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 131: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, (CD₃)₂SO): 14,07 (1H, шс), 8,17 (1H, м), 7,85 (1H, дд, J=7,6, 1,28 Гц), 7,69 (1H, т, J=8,28 Гц), 7,44 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,29 (1H, шс), 4,54 (2H, с), 3,11 (2H, т, J=12,93 Гц), 2,28-2,04 (13H, м), 1,94 (2H, д, J=11,67 Гц), 1,62 (6H, с); МС: m/z=434,5 [M+1]⁺ (Розр.: 434,5).

ммоль), змішували з 40 мл етанолу і 20 мл води. Цю суміш протягом 30 хв. додавали до суміші сполуки формули ED (циклооктанамін, 2,0 г, 16 ммоль, Sigma-Aldrich) і K₂CO₃ (0,2 г, 1,4 ммоль) у етанолі (150 мл) при 70°C. Через 3 години при 70°C, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли водою (50 мл) і три рази екстрагували, використовуючи CHCl₃ (по 100 мл для кожного екстрагування). Об'єднані органічні частини промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 3,5 г сполуки формули EE (вихід 92%).

Триацетоксиборогідрид натрію (50 ммоль) додавали до суміші сполуки формули EE, 8-

циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-ону (3 г, 12,8 ммоль), і 1,2-фенілендіаміну (3 г, 27,8 ммоль) у 100 мл CH_2Cl_2 при температурі приблизно 25°C. Потім, додавали 3 мл оцтової кислоти. Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 16 годин. Потім, додавали MeOH (2 мл) і воду (25 мл) і суміш нейтралізували, використовуючи 28% водний аміак для доведення показника pH до приблизно 8. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), концентрували при зниженому тиску, і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюювали, використовуючи 10:1:1 EtOAc:MeOH:TEA, для одержання 2,8 г суміші EF і EG у вигляді коричневого масла (вихід 68%).

Ідентичність сполуки формули EF, N¹-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ТШХ.

Сполука EF: ТШХ (SiO_2) 100:7:1 EtOAc:MeOH:NH₄OH: Rf=0,6, за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Ідентичність сполуки формули EG, N¹-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ТШХ.

Сполука EG: ТШХ (SiO_2) 100:7:1 EtOAc:MeOH:NH₄OH: Rf=0,4 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Суміш одержаного вище коричневого масла (0,3 г, сполук формули EF і EG) у 20 мл діетилоксалату (Sigma-Aldrich) нагрівали при 140°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C, реакційну суміш розбавляли, використовуючи EtOAc, промивали, використовуючи 2N водну NaOH (30 мл), промивали насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), концентрували при зниженому тиску і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі елюювали, використовуючи 5:5:0,5:0,5 EtOAc:гексан:MeOH:TEA, одержуючи 60 мг і 20 мг двох сполук формули EH і EI, відповідно, кожен у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 18% і 6%, відповідно).

Ідентичність сполуки формули EH, 1-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2,3(1H,4H)-діону (тобто, ендо ізомеру), підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР, PX/MS і ТШХ.

Сполука EH: ¹H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$)): 7,51 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,11-7,21 (м, 3H), 5,16-5,24 (м, 1H), 4,08 (ш, 2H), 2,9 (ш, 1H), 2,56-2,64 (м, 2H), 2,06-2,26 (м, 6H), 1,72-1,96 (м, 6H), 1,32-1,62 (м, 8H); PX/MS (100%, t_{r} =4,988 хв.): m/z=382,4 [M+H]⁺ (Розр: 381,5); ТШХ (SiO_2) 100:7:1 EtOAc:MeOH:NH₄OH: Rf=0,5 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Ідентичність сполуки формули EI, 1-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2,3(1H,4H)-діону (тобто, екзо ізомеру), підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР, PX/MS і ТШХ.

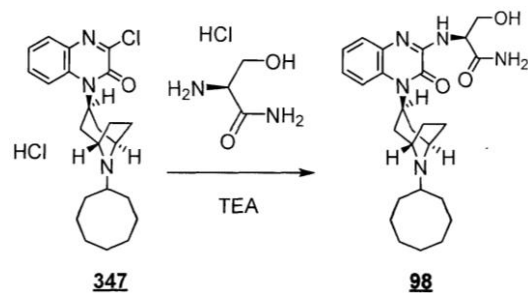
Сполука EI: ¹H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$)): 7,62 (ш, 1H), 7,21-7,24 (м, 3H), 4,95 (ш, 1H), 3,75 (ш, 2H), 3,36 (ш, 1H), 2,91-2,98 (м, 2H), 2,06-2,16 (м, 2H), 1,42-1,96 (м, 18H); PX/MS (100%, t_{r} =4,718 хв.): m/z=382,2 [M+H]⁺ (Розр: 381,5); ТШХ (SiO_2) 100:7:1 EtOAc:MeOH:NH₄OH: Rf=0,45 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Сполуку формули EH (191 мг, 0,500 ммоль) суспендували у тіонілхлориді (0,8 мл, Sigma-Aldrich). Додавали каталітичну кількість ДМФ і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30 хв. Потім, реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали діетиловий етер (5 мл). Утворювався осад. Осад фільтрували і промивали діетиловим етером, одержуючи 196 мг гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347 у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору (вихід 90%). Потім, цей гідрохлорид суспендували у насиченому водному NaHCO₃ і екстрагували, використовуючи CHCl₃, одержуючи вільну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 347, тобто, ендо ізомер.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347, 3-хлор-1-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 347: ¹H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,80 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,60-7,54 (2H, м), 7,37-7,33 (1H, м), 5,17 (1H, ш с), 3,67 (2H, ш с), 2,34-2,22 (5H, м), 2,04-1,98 (2H, м), 1,89-1,36 (16H, м).

5.15 Приклад 15



TEA (1,2 ммоль) і гідрохлорид серинаміду (тобто, гідрохлорид (S)-2-аміно-3-гідроксипропанаміду, 0,45 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суміші гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347 (130 мг, 0,3 ммоль) у N-метил піролідіні (3 мл) при 25°C. Одержану реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C і гасіння водою (3 мл), суміш три рази екстрагували, використовуючи EtOAc/воду (по 50 мл для кожного екстрагування), промивали три рази водою (по 50 мл для кожного промивання), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 95:5:0,5 CHCl_3 :MeOH:аміак до 9:1:0,1 CHCl_3 :MeOH:аміак, одержуючи 42 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 98

у вигляді твердої аморфної речовини бідожовтого кольору (вихід 30%).

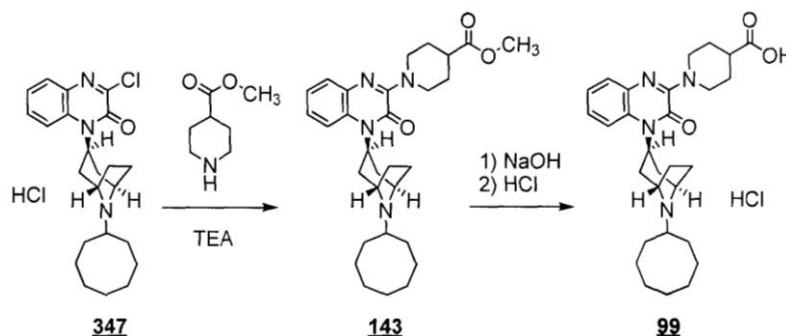
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 98, (2S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропанаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 98: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,46-7,41

(3H, м), 7,28-7,15 (4H, м), 5,05 (1H, т, $J=5,83$ Гц), 4,45-4,41 (1H, м), 3,85-3,64 (4H, м), 2,38-1,41 (23H, м); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,24$ хв.): $m/z=468,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 467,6).

5.16 Приклад 16

За допомогою методики подібної до використовуваної у Прикладі 15, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 143 одержували, використовуючи метилпіперидин-4-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 143, метил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

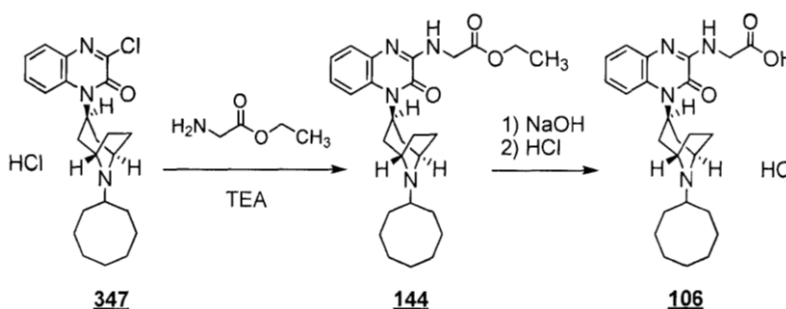
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 143: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,45-7,18 (4H, м), 5,19 (1H, с), 4,57 (2H, д, $J=13,18$ Гц), 3,62 (5H, с), 3,04 (2H, т, $J=11,15$ Гц), 2,64 (1H, д, $J=11,15$ Гц), 2,36 (1H, с), 2,19 (2H, с), 2,02-1,40 (24H, м).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 99 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 143 за допомо-

гою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 70%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 99, 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 99: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,50 (1H, с), 7,84 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=7,60, 1,52$ Гц), 7,26 (2H, ддд, $J=20,78, 12,67, 5,32$ Гц), 5,83 (1H, т, $J=9,38$ Гц), 4,61 (2H, д, $J=13,18$ Гц), 4,21 (3H, с), 3,10 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 2,93 (1H, с), 2,67-2,54 (3H, м), 1,88 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,79$ хв.): $m/z=493,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 492,7).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 144 одержували, використовуючи етиловий естер гліцину (тобто, етил 2-аміноацетат, Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 67%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 144, етил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-

3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетату, підтверджували, використовуючи МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 144: МС: $m/z=467,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 466,6).

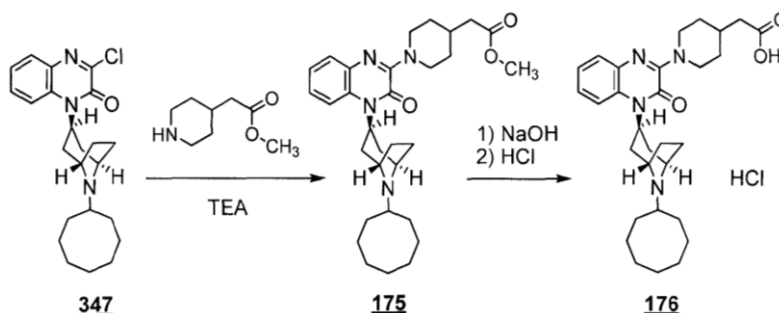
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 106 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 144 за допомогою методики подібної до методики одержання

заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 106, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 106: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,25 (0,9H,

с), 9,43 (0,1H, с), 7,85-7,77 (2H, м), 7,41 (1H, дд, $J=7,10, 2,03$ Гц), 7,25 (2H, ддд, $J=16,86, 9,25, 2,91$ Гц), 5,81 (0,9H, т, $J=9,38$ Гц), 5,15 (0,1H, с), 4,21 (2H, с), 4,06 (2H, д, $J=6,08$ Гц), 2,93 (1H, с), 2,65 (2H, дт, $J=17,07, 6,72$ Гц), 2,40-1,39 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,46$ хв.): $m/z=439,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 438,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 175 одержували, використовуючи метил 2-(піперидин-4-іл)ацетат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 89%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 175, метил 2-(1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

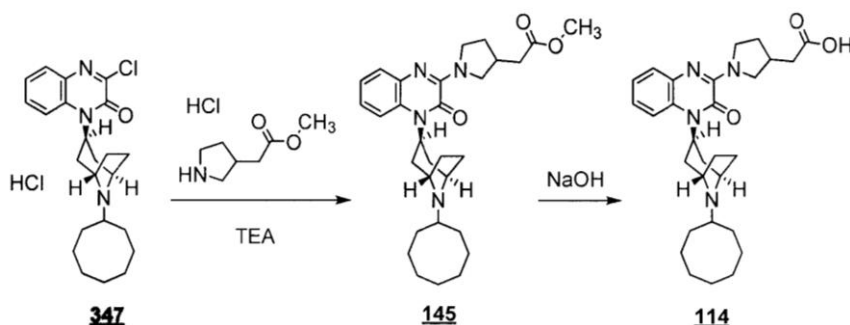
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 175: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,52 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20 (2H, м), 5,20 (1H, ш), 4,71 (2H, д, $J=12,0$ Гц), 3,69 (3H, с), 3,65 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=12,0$ Гц), 2,40-1,90 (7H, м), 1,90-1,35 (22H, м); РХ/МС: $m/z=521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 520,3).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 176 одержували із заміщеної

хіноксаліном піперидинової сполуки 175 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 76%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 176, 2-(1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 176: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 12,1 (1H, м), 10,4 (0,9H, м), 9,52 (0,1H, м), 7,80 (1H, м), 7,43 (1H, м), 7,21 (2H, м), 5,80 (1H, м), 4,70 (2H, д, $J=12,0$ Гц), 4,20 (2H, м), 2,92 (2H, т, $J=12,0$ Гц), 2,60 (2H, м), 2,40-1,23 (27H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,84$ хв.): $m/z=507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 506,3).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 145 одержували, використовуючи гідрохлорид метил 2-(піролідин-3-іл)ацетату, замість гідрохлориду серинаміду (вихід 90%).

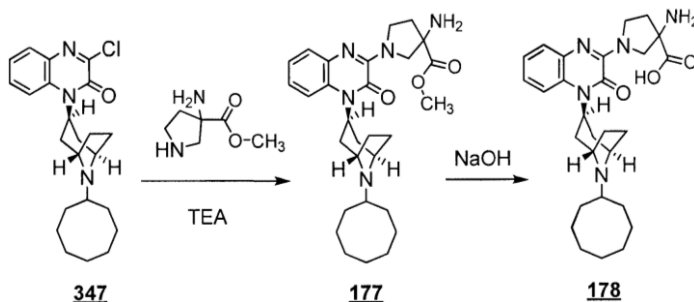
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 145, метил 2-(1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідин-3-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 145: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,31 (2H, дт, $J=16,90, 6,84$ Гц), 7,19-7,11 (2H, м), 5,12 (1H, ш), 3,80 (6H, м), 3,62 (3H, с), 2,35 (1H, с), 2,22-1,38 (23H, м).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 114 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 145 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 71%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 114, 2-(1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 177 одержували, використовуючи метил 3-амінопіролідін-3-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 177, метил 3-аміно-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

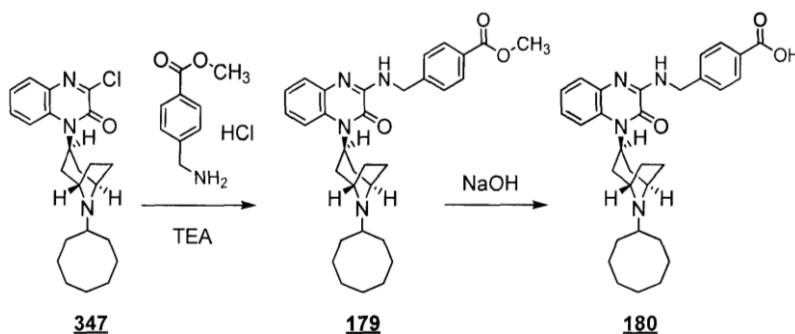
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 177: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,45 (1H, м), 7,30 (1H, м), 7,13 (2H, м), 5,20 (1H, ш), 4,30-4,00 (4H, м), 3,77 (3H, с), 3,65 (2H, м), 2,50-2,00 (9H, м), 1,90-1,36 (16H, м); РХ/МС: $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 507,3).

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 114: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,32 (2H, тд, $J=10,01$, 3,72 Гц), 7,19-7,10 (2H, м), 5,17 (1H, ш), 4,22-3,03 (6H, ш), 2,41 (4H, м), 2,25-1,37 (24H, м); РХ/МС (99%, $t_r=1,39$ хв.): $m/z=493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 492,7).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 178 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 177 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 72%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 178, 3-аміно-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 178: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,90 (2H, ш), 7,36 (2H, м), 7,17 (2H, м), 5,20 (1H, м), 4,40-3,50 (6H, м), 2,50-1,30 (25H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,12$ хв.): $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 493,3).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 179 одержували, використовуючи гідрохлорид метил 4-(амінометил)бензоату (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 36%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 179, метил 4-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)бензоату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 179: РХ/МС: $m/z=529$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 528).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 180 одержували із заміщеної хіноксаліном піпе-

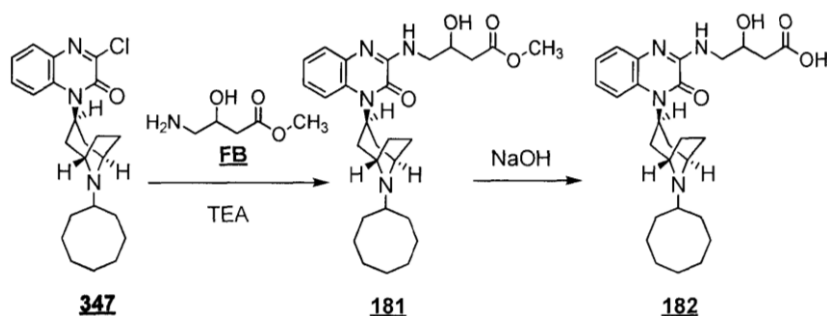
ридинової сполуки 179 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 28%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 180, 4-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)бензойної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 180 ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,24 (ш, 1H), 8,67 (ш, 1H), 7,88 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,78-7,79

(м, 1H), 7,49 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 2H), 5,76-5,80 (м, 1H), 4,71 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,60-2,67 (м, 2H),

1,39-2,38 (м, 20H); PX/MC: m/z=515 [M+H]⁺ (Розр: 514).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 181 одержували, використовуючи метил 4-аміно-3-гідроксибутаноат (FB), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 28%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 181, метил 4-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксибутаноату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 181: PX/MC: m/z=497 [M+H]⁺ (Розр: 496).

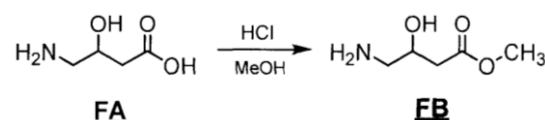
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 182 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 181 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 46%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 182, 4-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксибутанової

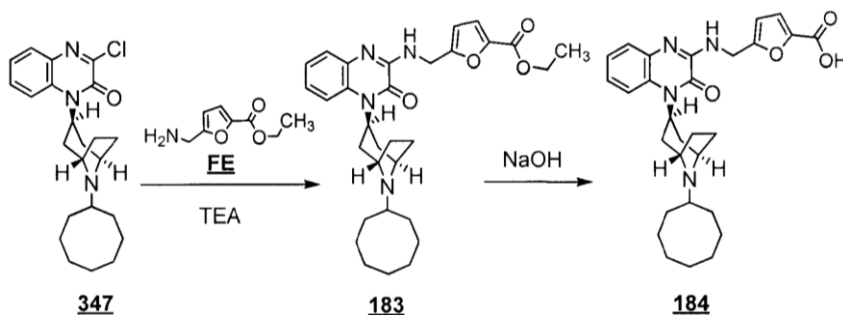
кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 182: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 7,31-7,40 (м, 2H), 7,16-7,24 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,29-3,41 (м, 2H), 1,39-2,37 (м, 25H); PX/MC: m/z=483 [M+H]⁺ (Розр: 482).

Сполуку формули FB одержували наступним чином:



Суміш 4-аміно-3-гідроксибутанової кислоти (FA, 1,00 г, 8,40 ммоль, Sigma-Aldrich) і концентрованої HCl (1 мл) у MeOH (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 19 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,43 г сполуки формули FB у вигляді безбарвного масла (вихід >98%).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 183 одержували, використовуючи етил 5-(амінометил)фуран-2-карбоксилат (FE), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 27%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 183, етил 5-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)фуран-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 183: PX/MC: m/z=533 [M+H]⁺ (Розр: 532).

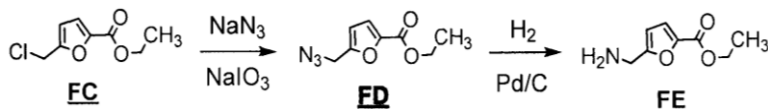
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 184 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 183 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 37%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 184, 5-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)фуран-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 184: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,65 (ш, 1H), 8,55 (ш, 1H), 7,89-7,90 (м, 1H), 7,52-7,53 (м, 1H), 7,24-7,27 (м, 2H), 7,14-7,24 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,93-5,97 (м, 2H), 4,69 (м, 2H), 4,15-4,23 (м,

2H), 2,92 (м, 1H), 2,62-2,67 (м, 2H), 2,18-2,34 (м, 6H), 1,27-1,96 (м, 14H); PX/MS: $m/z=505$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 504).

Сполуку формули FE одержували наступним чином:

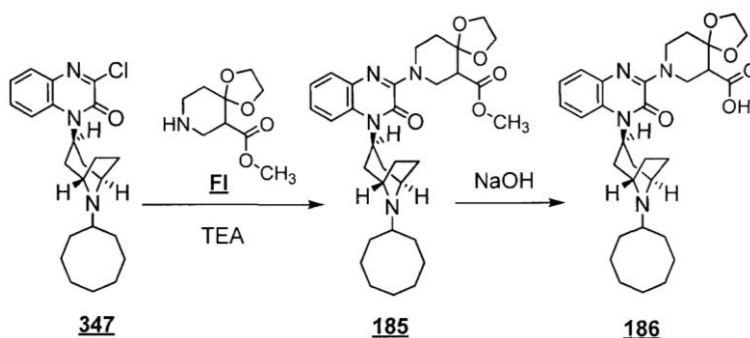


Суміш етил 5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилату (FC, 1,00 г, 5,30 ммоль, Sigma-Aldrich), азид натрію (379,1 мг, 5,83 ммоль, Sigma-Aldrich) і йодат натрію (каталітична кількість, Sigma-Aldrich) у ДМФ при температурі приблизно 25°C перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш екстрагували, використовуючи EtOAc/воду. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 1:10 EtOAc:гексан, одержуючи 950 мг сполуки формули FD у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід 92%).

Ідентичність сполуки формули FD, етил 5-(азидометил)фуран-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука FD: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,14 (д, 1H, $J=3,4$ Гц), 6,47 (д, 1H, $J=3,4$ Гц), 4,39 (с, 2H), 4,37 (к, 2H, $J=7,1$ Гц), 1,38 (т, 3H, $J=7,1$ Гц).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули FD (952 мг, 4,88 ммоль), 20% паладію на вугіллі (100 мг, Sigma-Aldrich) і MeOH (10 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3,5 годин. Відфільтровували Pd/C, суміш промивали MeOH і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи 843 мг сполуки формули FE у вигляді коричневого масла (вихід >98%).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 185 одержували, використовуючи метил 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-6-карбоксилат (FI), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 67%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 185, метил 8-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-6-карбоксилату, підтверджували, використовуючи PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 185: PX/MS: $m/z=565$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 564).

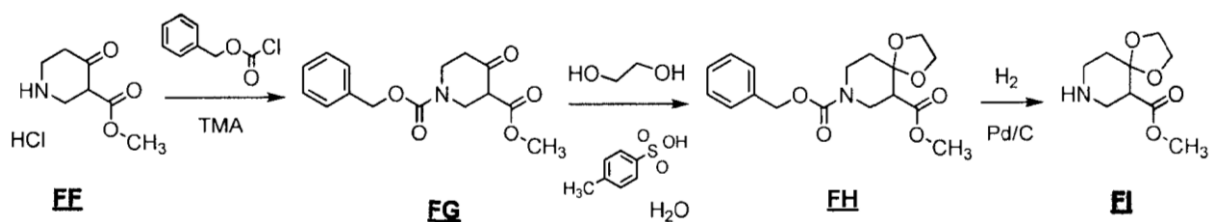
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 186 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 185 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 27%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 186, 8-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-6-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 186: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 12,25 (ш, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 3,61 (м, 2H), 2,68-2,73 (м, 1H), 1,40-2,45 (м, 25H); PX/MS: $m/z=551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 550).

Сполуку формули FI одержували наступним чином:



Після охолодження суміші сполуки формули FF (гідрохлориду метил 4-оксопіперидин-3-карбоксилату, 5,00 г, 25,8 ммоль, Sigma-Aldrich) і TMA (9,00 мл, 64,6 ммоль, Sigma-Aldrich) у DCM (50 мл) до температури 0°C, додавали бензилкарбонхлоридат (4,85 г, 28,4 ммоль, Sigma-Aldrich) протягом періоду 10 хв. Після додавання, реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі 0°C, нагрівали до температури приблизно 25°C, і перемішували протягом більше 1 години. Потім, реакційну суміш екстрагували, використовуючи DCM/воду. Органічну частину відокремлювали, промивали 2N водною HCl, промивали насиченим NaHCO₃, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 6,38 г сполуки формули FG у вигляді безбарвного масла (вихід 85%).

Ідентичність сполуки формули FG, 1-бензил-3-метил-4-оксопіперидин-1,3-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

Сполука FG: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 3,94-4,03 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 2H), 2,85-2,92 (м, 1H), 2,66-2,68 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 1,54-1,60 (м, 1H).

Реакційну суміш сполуки формули FG (6,38 г, 21,9 ммоль), етан-1,2-діолу (3,66 мл, 65,7 ммоль, Sigma-Aldrich) і моногідрату 4-метилбензолсульфонової кислоти (200 мг, Sigma-Aldrich) у толуолі (150 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 21 годин. Реакційну суміш екстрагували, використовуючи діетиловий

етер:воду. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим NaHCO₃, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи з градієнтом від 0%:100% EtOAc:н-гексан до 50%:50% EtOAc:н-гексан, одержуючи 2,48 г сполуки формули FH у вигляді безбарвного масла (вихід 34%).

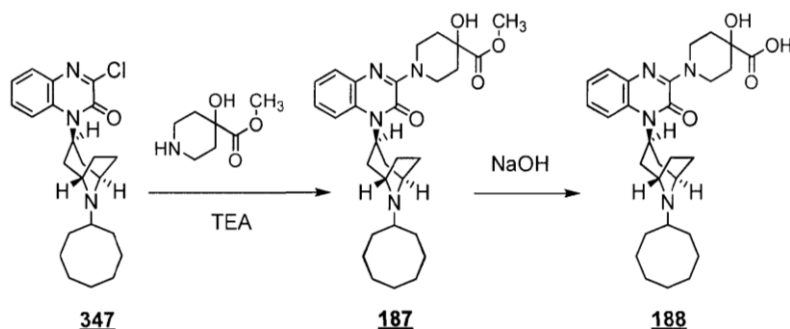
Ідентичність сполуки формули FH, 8-бензил-6-метил-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-6,8-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи PX/МС.

Сполука FH: PX/МС: m/z=336 [M+H]⁺ (Розр: 335), 358 [M+Na]⁺ (Розр: 357).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули FH (2,48 г, 7,40 ммоль), 20% паладію на вугіллі (200 мг) і MeOH (50 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Відфільтровували Pd/C, суміш промивали MeOH і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,50 г сполуки формули FI у вигляді білого-жовтого масла (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули FI підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

Сполука FI: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 11,99 (с, 1H), 7,32-7,40 (м, 5H), 5,16 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,63-3,66 (м, 2H), 2,40 (м, 2H).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 187 одержували, використовуючи метил 4-гідроксіпіперидин-4-карбоксилат (Sigma-Aldrich), заміст гідрохлориду серинаміду (вихід 97%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 187, метил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабікло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-4-гідроксіпіперидин-4-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і PX/МС.

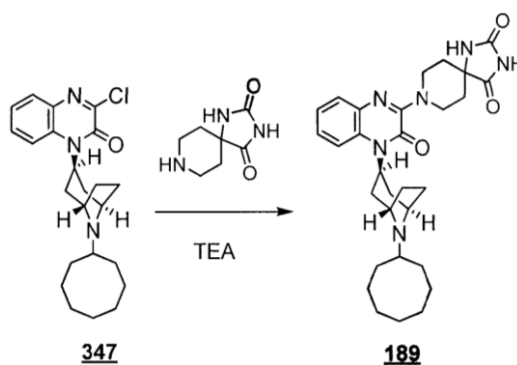
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 187: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 7,43 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,29 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,20 (1H, т, J=8,0 Гц), 5,56 (1H, с), 5,20 (1H, ш), 4,42 (2H, д, J=13,18 Гц), 3,65 (3H, с), 3,65-3,60 (2H, м), 3,36 (2H, м), 2,36 (1H, м), 2,18 (2H, м), 2,02-1,30 (20H, м); PX/МС: m/z=523 [M+H]⁺ (Розр: 522).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 188 одержували із заміщеної хіноксаліном піпе-

ридинової сполуки 187 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 84%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 188, 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-4-гідроксипіперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

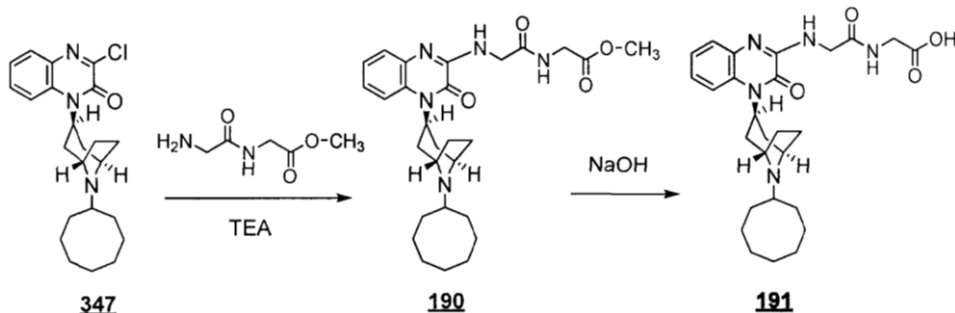
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 188: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 11,00-10,00 (1H, ш), 7,74 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,26-7,22 (2H, м), 5,67 (1H, ш), 5,90-5,10 (1H, ш), 4,47 (2H, д, $J=12,6$ Гц), 4,18 (2H, с), 3,34 (2H, м), 2,92 (1H, м), 2,54 (2H, м), 2,25 (6H, м), 2,01-1,40 (18H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,53\text{хВ.}$): $m/z=509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 508).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 189 одержували, використовуючи 1,3,8-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діон (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 92%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 189, 8-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-1,3,8-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 189: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,71 (1H, с), 8,63 (1H, с), 7,45 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,37 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,21 (1H, м), 5,40-5,10 (1H, ш), 4,49 (2H, с), 3,62 (2H, с), 3,38 (2H, м), 2,70 (1H, с), 2,36 (1H, м), 2,19 (2H, м), 2,10-1,30 (22H, м), РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,53$ хв.): $m/z=533$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 532).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 190 одержували, використовуючи метил 2-(2-аміноацетамідо)ацетат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 66%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 190, метил 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетамідо)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

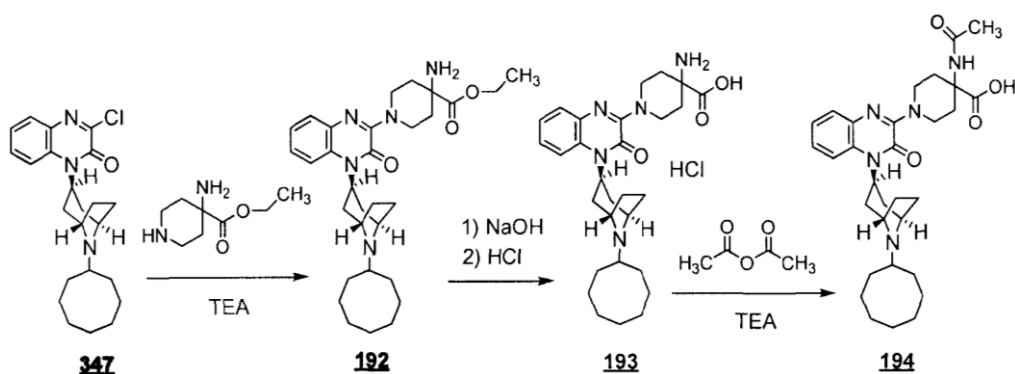
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 190: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 8,35 (1H, м), 7,70 (1H, м), 7,39 (2H, м), 7,27 (1H, м), 7,21 (1H, м), 5,00 (1H, ш), 4,02 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 3,65 (2H, м), 3,63 (3H, с), 2,45-1,30 (19H, м); МС: $m/z=510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 509).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 191 одержували із заміщеної хіноксаліном піпе-

ридинової сполуки 190 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 51%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 191, 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетамідо)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 191: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 8,21 (1H, м), 7,69 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,40 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,26 (1H, м), 7,20 (1H, м), 5,40 (1H, ш), 4,03 (2H, д, $J=4,0$ Гц), 3,96 (2H, м), 3,75 (2H, д, $J=4,0$ Гц), 2,70-2,40 (3H, м), 2,30-1,30 (20H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,31$ хв.): $m/z=496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 495).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 192 одержували, використовуючи етил 4-амінопіперидин-4-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 92%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 192, етил 4-аміно-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 192: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,43 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,28 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,21 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,20 (1H, ш), 4,10 (4H, м), 3,62 (4H, м), 2,35 (1H, м), 2,20 (2H, м), 2,10-1,40 (24H, м), 1,20 (3H, т, $J=8,0$ Гц); МС: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 535).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 193 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 192 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 89%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 193, 4-аміно-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

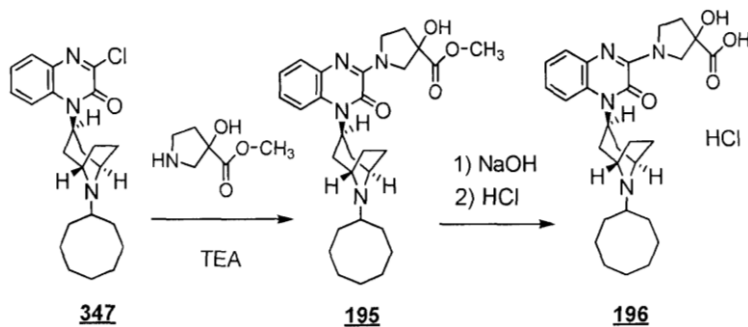
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 193: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,75 (0,9H, м), 10,11 (0,1H, м), 8,82 (3H, с), 7,92 (0,9H, д,

$J=8,62$ Гц), 7,79 (0,1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,30 (2H, м), 5,99-5,89 (0,9H, м), 5,10 (0,1H, м), 4,21-3,87 (8H, м), 2,92 (1H, с), 2,66-2,55 (2H, м), 2,36-1,23 (24H, м); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,09$ хв.): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 507).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 193 (130 мг, 0,211 ммоль) і CH_2Cl_2 (4 мл) при 0°C додавали ангідрид оцтової кислоти (23,7 мг, 0,232 ммоль, Sigma-Aldrich) і TEA (131 мкл, 0,948 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску, реакційну суміш розбавляли водою (2 мл), осаджуючи тверду речовину білого кольору. Осад фільтрували і промивали водою, одержуючи 38 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 194 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 33%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 194, 4-ацетамідо-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 194: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 8,15 (1H, с), 7,45 (2H, м), 7,31 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,22 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,25 (1H, ш), 4,36 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 3,90-3,20 (4H, м), 2,50 (1H, м), 2,30 (2H, м), 2,20-1,40 (24H, м), 1,87 (3H, с); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,54$ хв.): $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 549).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 195 одержували, використовуючи метил 3-гідроксіпіролідін-3-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 55%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 195, метил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-3-гідроксіпіролідін-3-

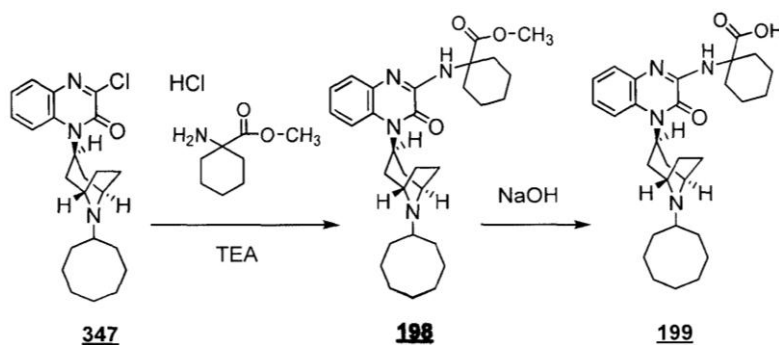
карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 195: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,36 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,15 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,88 (1H, с), 5,10 (1H, ш), 4,20 (2H, ш), 3,72 (3H, с), 3,62 (2H, м), 3,35 (2H, м), 2,36 (1H, м), 2,30-1,40 (24H, м); МС: $m/z=509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 508).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 196 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 195 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 90%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 196, 1-(4-((ендо)-S-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-3-гідроксипіролідін-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 196: ^1H ЯМР δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,58 (0,9H, с), 9,80 (0,1H, с), 7,83 (0,9H, м), 7,74 (0,1H, м), 7,65 (1H, с), 7,25 (2H, м), 5,85 (0,9H, м), 5,05 (0,1H, м), 4,60-3,80 (6H, м), 2,98 (1H, м), 2,62 (2H, м), 2,40-1,30 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,34$ хв.): $m/z=495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 494,5).

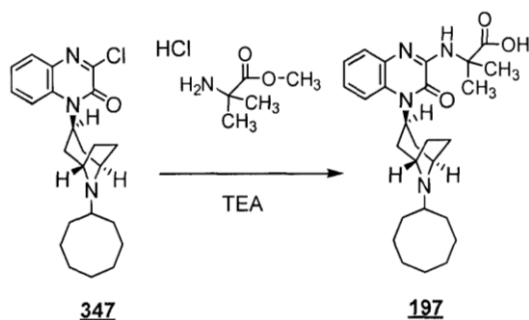


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 198 одержували, використовуючи гідрохлорид метил 1-аміноциклогексанкарбоксилату (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 35%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 198, метил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 198: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,40 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,26 (2H, м), 7,20 (1H, м), 7,05 (1H, с), 5,00 (1H, ш), 3,65 (2H, м), 3,56 (3H, с), 2,40-1,20 (33H, м); МС: $m/z=521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 520).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 199 одержували із заміщеної хіноксаліном піпе-



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 197 одержували, використовуючи гідрохлорид метил 2-аміно-2-метилпропаноату (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 30%).

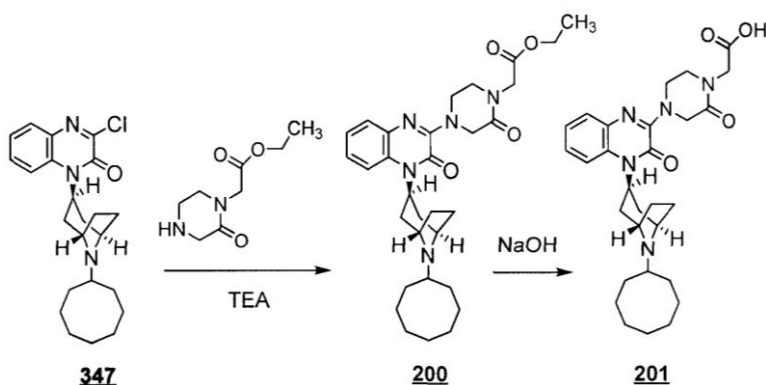
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 197, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-2-метилпропанової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 197: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,58 (1H, ш), 7,52 (1H, с), 7,35 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,22 (2H, м), 5,40 (1H, ш), 3,99 (2H, ш), 2,65 (1H, м), 2,50 (2H, м), 2,40-1,40 (20H, м), 1,61 (6H, с); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,81$ хв.): $m/z=467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 466,5).

ридинової сполуки 198 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 81%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 199, 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)циклогексанкарбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 199: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,70 (1H, ш), 7,30 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,25 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,21 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 6,88 (1H, с), 5,60 (1H, ш), 4,02 (2H, ш), 2,80-1,30 (31H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=2,04$ хв.): $m/z=507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 506,5).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 200 одержували, використовуючи етил 2-(2-оксопіперазин-1-іл)ацетат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 89%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 200, етил 2-(4-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

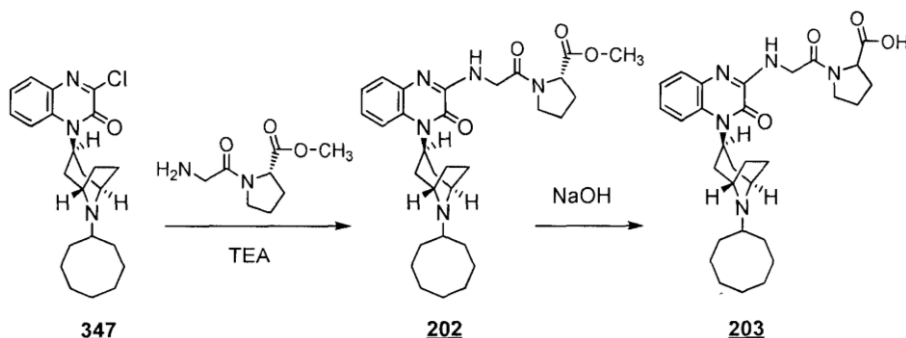
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 200: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,55 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,27 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,21 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,20 (1H, ш), 4,59 (2H, с), 4,28 (2H, м), 4,20 (2H, м), 3,67 (2H, м), 3,60 (2H, м), 2,40-2,00 (7H, м), 1,90-1,40 (16H, м), 1,27 (3H, т, $J=8,0$ Гц); МС: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 549).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 201. одержували із заміщеної хіноксаліном піпе-

ридинової сполуки 200 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 94%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 201, 2-(4-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)-2-оксопіперазин-1-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 201: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,54 (1H, м), 7,48 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,34 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,24 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,40 (1H, м), 4,44 (2H, с), 4,13 (2H, м), 4,04 (2H, с), 3,85 (2H, м), 3,53 (2H, м), 2,67 (1H, м), 2,37 (2H, м), 2,20-1,35 (20H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,52$ хв.): $m/z=522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 521,5).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 202 одержували, використовуючи (S)-метил 1-(2-(2-аміноацетил)піролідін-2-карбоксилат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 56%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 202, (S)-метил 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетил)піролідін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 202: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,51 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20-7,05 (3H, м), 5,20 (1H, ш), 4,57 (1H, м), 4,29 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 3,73 (2H, с), 3,65 (2H, м), 2,84 (3H, с), 2,40-1,40 (27H, м); МС: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 549).

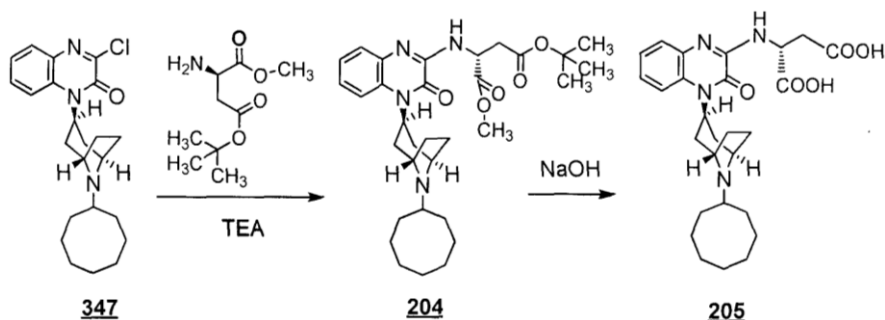
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 203 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 202 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 77%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 203, 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетил)піролідін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 203: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,69 (1H, ш), 7,45 (2H, м), 7,23 (2H, м), 5,60 (1H, ш), 4,68 (0,2H, м), 4,30-3,80 (4,8H, м), 3,65 (2H, м), 2,90-1,30

(27H, м); PX/MC (100%, t_r =1,56 хв.): m/z =536

$[M+H]^+$ (Розр: 535,5).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 204 одержували, використовуючи (R)-4-трет-бутил 1-метил 2-аміносукцинат (Sigma-Aldrich), замість гідрохлориду серинаміду (вихід 28%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 204, (R)-4-трет-бутил 1-метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)сукцинату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

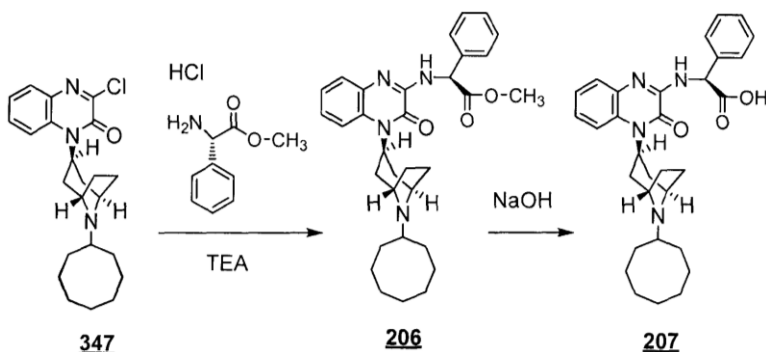
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 204: РХ/МС: m/z =567 $[M+H]^+$ (Розр: 567).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 205 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 204 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 66%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 205, (R)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)сукцинової кислоти підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 205: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,35-2,37 (24H, м), 2,73 (1H, д, J =15,72 Гц), 3,62 (2H, с), 4,29 (1H, дд, J =10,65, 4,56 Гц), 5,11-5,42 (1H, м), 7,15-7,29 (2H, м), 7,36-7,44 (3H, м); РХ/МС (98%, t_r =1,50хв.): m/z =497 $[M+H]^+$ (Розр: 497).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 206 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, гідрохлорид (S)-метил 2-аміно-2-фенілацетату (Sigma-Aldrich), (вихід 54%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 206, (S)-метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-2-фенілоцетату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

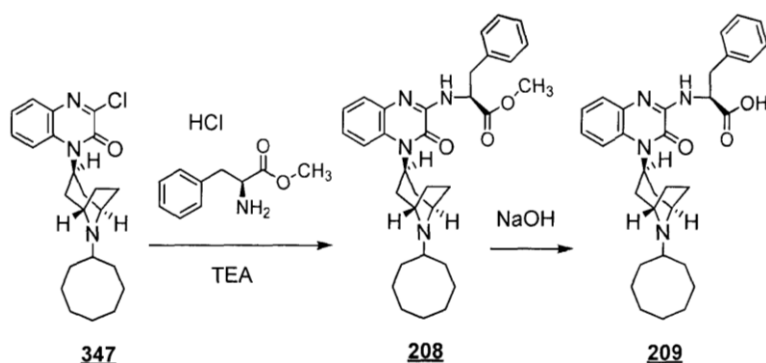
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 206: РХ/МС: m/z =529 $[M+H]^+$ (Розр: 529).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 207 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 206 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 15%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 207, (S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-2-фенілоцетової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 207: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,32-2,73 (22H, м), 2,94 (1H, с), 4,24 (2H, с), 5,14 (0,1H, с), 5,61 (1H, д, J =6,59 Гц), 5,69 (0,9H, с), 7,21-7,54 (9H, м), 7,73 (1H, дд, J =6,59, 2,03 Гц), 9,18 (0,1H, с), 9,94 (0,9H, с), 13,27 (1H, с); РХ/МС (98%, t_r =2,05 хв.): m/z =515 $[M+H]^+$ (Розр: 515).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 208 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, гідрохлорид (S)-метил 2-аміно-3-фенілпропаноату (Sigma-Aldrich), (вихід 86%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 208, (S)-метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-фенілпропаноату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

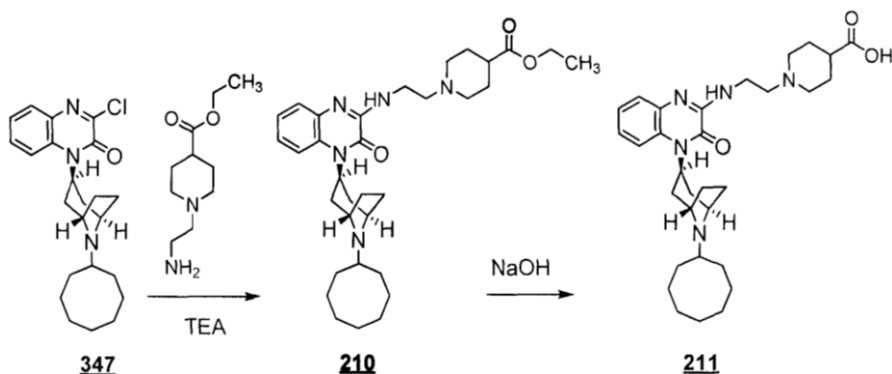
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 208: РХ/МС: $m/z=542$ $[M+H]^+$ (Розр: 543).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 209 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 208 за допомогою методики

подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 33%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 209, (S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-фенілпропаної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 209: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1,32-2,40 (23H, м), 3,19-3,29 (2H, м), 3,75 (2H, с), 4,64 (1H, дд, $J=12,17, 7,1$ Гц), 5,23 (1H, ш с), 7,26-7,12 (7H, м), 7,49-7,31 (3H, м); РХ/МС (98%, $t_r=2,04$ хв.): $m/z=529$ $[M+H]^+$ (Розр: 529).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 210 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, етил 1-(2-аміноетил)піперидин-4-карбоксилат (Sigma-Aldrich), (вихід 77%).

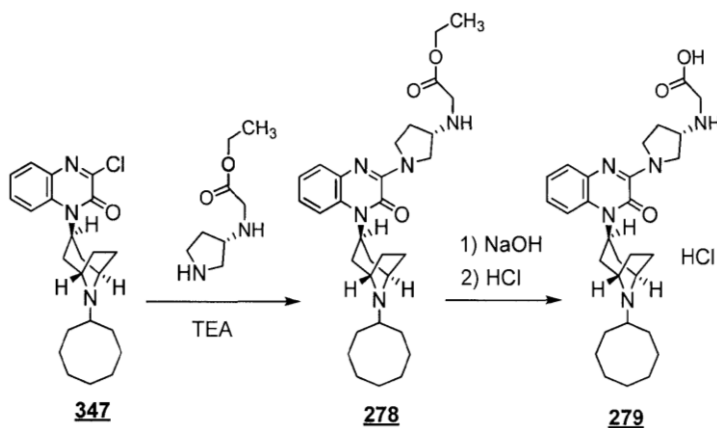
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 210, етил 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)піперидин-4-карбоксилату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 210: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 1,26 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,35-2,43 (30H, м), 2,61 (2H, т, $J=6,08$ Гц), 2,92 (2H, д, $J=11,15$ Гц), 3,59 (2H, к, $J=5,75$ Гц), 3,67 (2H, ш с), 4,14 (2H, к, $J=6,93$ Гц), 5,18 (1H, ш с), 6,71 (1H, ш с), 7,15-7,22 (2H, м), 7,38-7,45 (1H, м), 7,49-7,55 (1H, м); РХ/МС: $m/z=564$ $[M+H]^+$ (Розр: 564).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 211 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 210 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 79%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 211, 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)піперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 211: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1,32-2,56 (32H, м), 2,86 (2H, д, $J=11,15$ Гц), 3,46 (2H, д, $J=5,58$ Гц), 3,62 (2H, с), 5,03 (1H, ш с), 7,15-7,25 (2H, м), 7,31-7,42 (3H, м), 12,16 (1H, ш с); РХ/МС ($t_r=0,84$ хв.): $m/z=536$ $[M+H]^+$ (Розр: 536).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 278 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, (S)-етил 2-(піролідін-3-іламіно)ацетат (Sigma-Aldrich), (вихід 80%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 278, етил 2-((S)-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-іламіно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

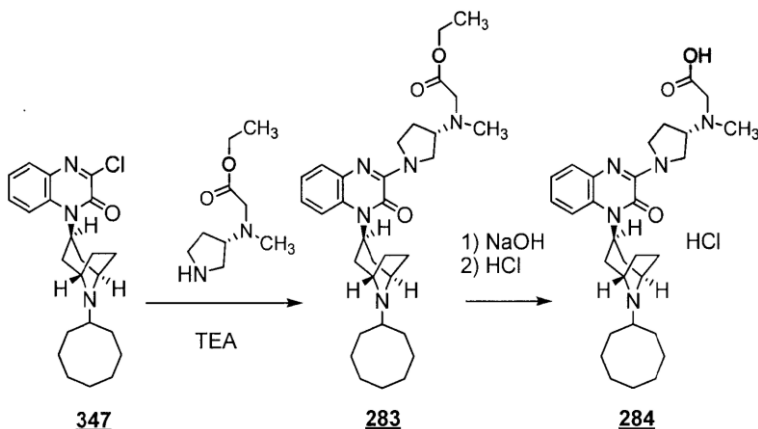
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 278: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,44 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,13-7,12 (2H, м), 4,17 (2H, к, $J=8,0$ Гц), 4,15-3,60 (4H, м), 3,65 (2H, м), 3,43 (2H, с), 3,40 (1H, м), 2,38-2,00 (7H, м), 1,86-1,40 (18H, м), 1,26 (3H, т, $J=8,0$ Гц); РХ/МС: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 535,7).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 279 одержували із заміщеної

хіноксаліном піперидинової сполуки 278 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 47%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 279, 2-((S)-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-іламіно)оцтової кислоти, підтверджували, за допомогою ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 279: ^1H ЯМР: δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 10,78 (0,9H, д, $J=7,6$ Гц), 10,2 (0,1H, м), 9,71 (2H, с), 7,88 (0,9H, д, $J=7,6$ Гц), 7,75 (0,1H, м), 7,53 (1H, с), 7,23 (2H, м), 5,92 (1H, м), 4,22-3,91 (9H, м), 2,92 (1H, м), 2,65-2,60 (2H, м), 2,40-1,20 (22H, м); РХ/МС (97%, $t_r=1,16$ хв.): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 507,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 283 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, (S)-етил 2-(метилпіролідін-3-іл)аміно)ацетат (Sigma-Aldrich), (вихід 97%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 283, етил 2-(((S)-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-іл)(метил)аміно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 283: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,44 (1H, м), 7,33 (1H, м), 7,13 (2H, м), 5,30 (1H, ш), 4,20 (2H, к, $J=8,0$ Гц),

3,65 (2H, с), 3,39 (4H, м), 2,49 (3H, с), 2,40-1,40 (27H, м), 1,38 (3H, т, $J=8,0$ Гц); РХ/МС: $m/z=550$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 549,7).

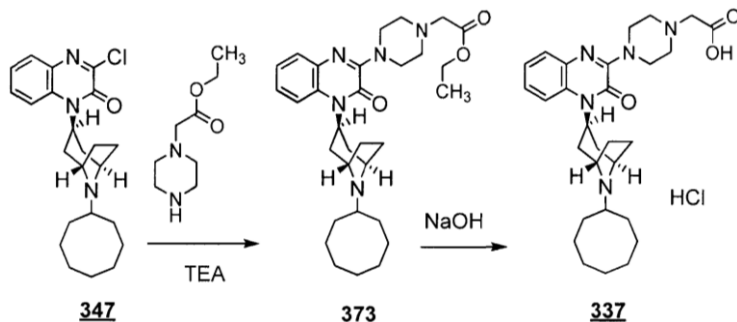
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 284 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 283 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 284, 2-(((S)-1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідін-3-

іл)(метил)аміно)оцтової кислоти, підтверджували, за допомогою ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 284: ^1H ЯМР: δ_{H} (DMSO-d_6): 11,00 (1H, ш), 10,79 (0,9H, м), 10,2 (0,1H, м), 7,88 (0,9H, д, $J=7,6$ Гц),

7,70 (0,1H, м), 7,50 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,22 (2H, м), 5,93 (1H, с), 4,40-3,60 (7H, м), 2,93 (3H, с), 2,70-1,40 (27H, м); РХ/МС (99%, $t_{\text{r}}=1,13$ хв.); РХ/МС: $m/z=522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 521,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 373 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, етил 2-(піперазин-1-іл)ацетат (Sigma-Aldrich), (вихід 81%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 373, етил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперазин-1-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

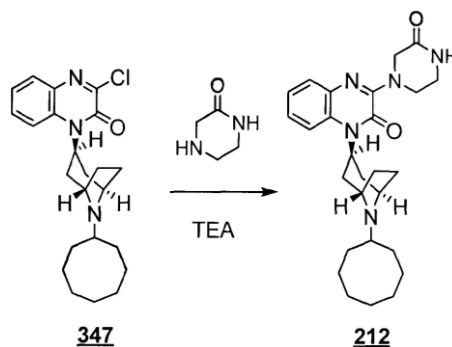
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 373: ^1H ЯМР: δ_{H} (DMSO-d_6): 1,19 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 1,32-2,40 (23H, м), 2,64 (4H, т, $J=4,56$ Гц), 3,27 (2H, с), 3,62 (2H, ш с), 3,79 (4H, ш с), 4,09 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 7,20 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 7,31 (1H, т, $J=7,1$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=4,56$ Гц); РХ/МС: $m/z=536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 536).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 337 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 373 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 70%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 337, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піперазин-1-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 337: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 1,31-2,35 (22H, м), 2,61 (2H, дд, $J=20,78$, 11,66 Гц), 2,93 (1H, с), 3,01 (4H, с), 3,59 (2H, с), 3,95 (4H, т), 4,21 (2H, с), 5,10 (0,1H, с), 5,83-5,96 (0,9H, м), 7,22-

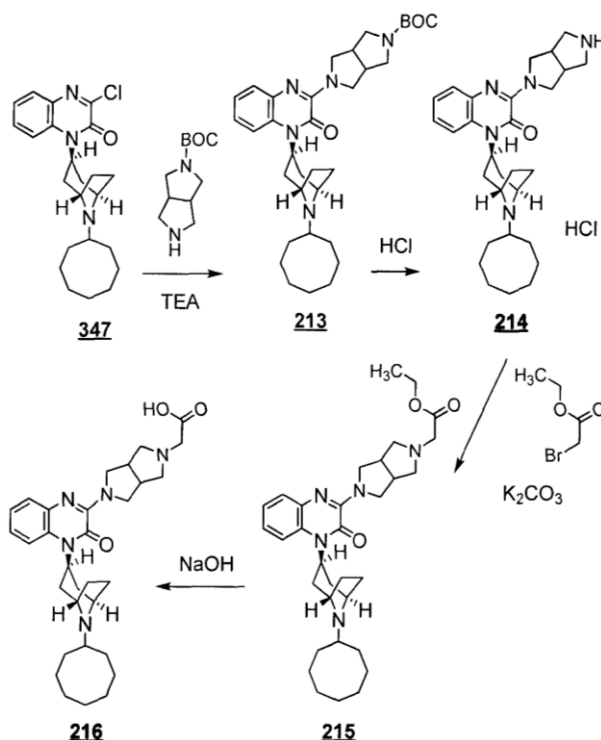
7,36 (2H, м), 7,48 (1H, дд, $J=7,60$, 1,52 Гц), 7,78 (0,1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,90 (0,9H, д, $J=8,11$ Гц), 9,84 (0,1H, с), 10,64 (0,9H, с), 12,18 (1H, ш с); РХ/МС ($t_{\text{r}}=1,10$ хв.): $m/z=508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 508).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 212 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, піперазин-2-он, (вихід 99%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 212, 1-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-(3-оксопіперазин-1-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 212: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,35-2,42 (23H, м), 3,57 (2H, с), 3,66 (2H, с), 4,17 (2H, с), 4,52 (2H, с), 5,19 (1H, ш с), 6,53 (1H, ш с), 7,18-7,32 (2H, м), 7,41 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=8,11$ Гц); РХ/МС ($t_{\text{r}}=1,66$ хв.): $m/z=464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 464).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 213 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, трет-бутил гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат, (вихід 98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 213, трет-бутил 5-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 213: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО) 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,28 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,18 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,0 Гц), 5,10 (1H, ш), 4,08 (2H, ш), 3,80-3,50 (4H, м), 3,18 (2H, м), 2,80 (2H, м), 2,34 (1H, м), 2,16 (2H, м), 2,10-1,45 (22H, м), 1,39 (9H, с); РХ/МС: m/z=576 [M+H]⁺ (Розр: 575,3).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 214 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 213 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7 (вихід 99%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 214, 1-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 214: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО): 10,73 (1H, м), 9,69 (1H, м), 9,62 (1H, м), 7,88 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,28 (2H, м), 5,88 (1H, м), 4,22 (2H, м), 4,20-3,90 (4H, м), 3,45 (2H, м), 3,15 (4H, м), 2,90 (1H, м), 2,60 (2H, м), 2,40-1,30 (20H, м); РХ/МС: m/z=476 [M+H]⁺ (Розр: 475,3).

При температурі приблизно 25°C, етил 2-бromoацетат (55 мг, 0,328 ммоль, Sigma-Aldrich) і K₂CO₃ (151 мг, 1,094 ммоль) додавали до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 214 (150 мг, 0,273 ммоль) у ДМФ (4 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при приблизно 25°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і три рази екстрагували, використовуючи EtOAc (по 10 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним NaCl (10 мл), сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи з градієнтом від 100%:0% CHCl₃:MeOH до 90%:10% CHCl₃:MeOH, одержуючи 135 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 215 у вигляді твердої аморфної речовини білого кольору (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 215, етил 2-(5-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

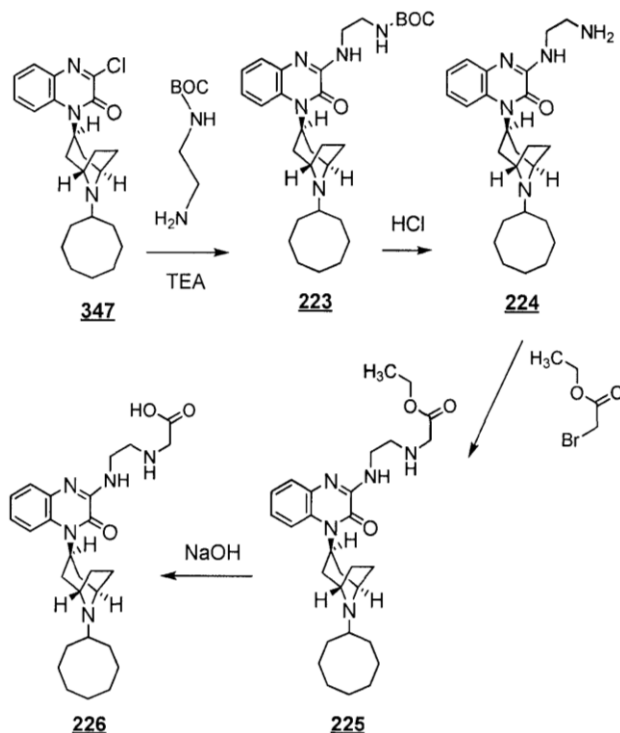
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 215: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО): 10,40 (1H, м), 7,73 (1H, м), 7,39 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,20 (2H, м), 5,70 (1H, м), 4,30-3,80 (8H, м), 3,20-2,80 (6H, м), 2,80-1,30 (23H, м); РХ/МС: m/z=562 [M+H]⁺ (Розр: 561,3).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 216 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 215 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 70%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 216, 2-(5-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 216: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО): 10,40 (1H, м), 7,73 (1H, м), 7,39 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20 (2H, м), 5,70 (1H, м), 4,30-3,80 (8H, м), 3,20-2,80 (6H, м), 2,80-1,30 (23H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,20\text{хВ.}$): $m/z=534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 533,5).



За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 216, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 226 одержували, використовуючи замість трет-бутилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, трет-бутил 2-аміноетилкарбамат, (вихід 17% за чотири стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 223, трет-бутил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етилкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 223: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,36-2,38 (32H, м), 3,18 (2H, к, $J=5,91$ Гц), 3,42 (2H, к, $J=5,91$ Гц), 3,63 (2H, ш с), 5,06 (1H, ш с), 6,91-6,94 (1H, м), 7,16-7,24 (2H, м), 7,38 (2H, т, $J=6,08$ Гц), 7,56 (1H, с); РХ/МС: $m/z=524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 524).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 224, 3-(2-аміноетиламіно)-1-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 224: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,41-2,37 (24H, м), 2,75 (2H, т, $J=6,34$ Гц), 3,36 (2H, т, $J=6,08$ Гц), 3,57 (2H, с), 3,62 (2H, ш с), 5,08 (1H, ш

с), 7,17-7,21 (2H, м), 7,36-7,39 (2H, м), 7,50-7,52 (1H, м); РХ/МС: $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 424).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 225, етил 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етиламіно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

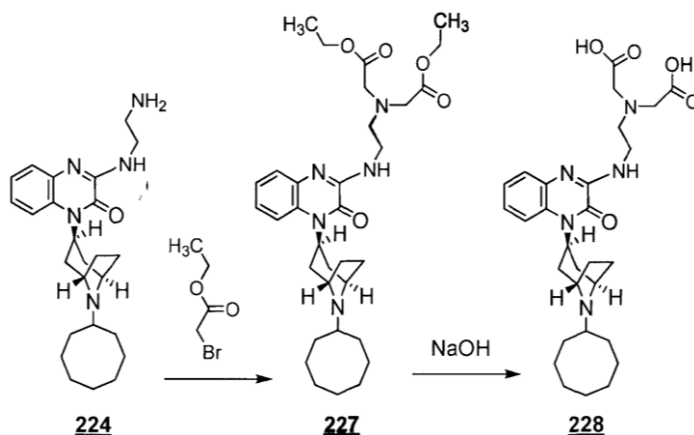
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 225: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,19 (3H, т, $J=6,84$ Гц), 1,98 (22H, дт, $J=188,24, 72,62$ Гц), 2,74 (2H, д, $J=6,59$ Гц), 2,77-2,78 (1H, м), 2,90 (2H, д, $J=6,59$ Гц), 3,37 (2H, д, $J=6,59$ Гц), 3,63 (2H, с), 4,04-4,11 (2H, м), 5,08 (1H, с), 7,16-7,25 (2H, м), 7,38 (2H, дд, $J=12,67, 8,62$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=5,07$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=5,58$ Гц); РХ/МС: $m/z=255,5$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ (Розр: 255,5).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 226, 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етиламіно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 226: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,98 (23H, дтт, $J=301,97, 81,62, 34,22$ Гц), 3,14 (2H, д, $J=5,07$ Гц), 3,43 (2H, с), 3,62 (2H, д, $J=5,07$ Гц), 4,17 (2H, с), 5,61 (1H, ш с), 7,12 (1H, с), 7,20 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,57 (1H, с), 7,94 (1H,

c), 10,72 (1H, brs); PX/MC ($t_r=1,01$ хв.): $m/z=482$

$[M+H]^+$ (Розр: 481,6).



До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 224 (38 мг, 0,090 ммоль) і ДМФ (1 мл) при температурі приблизно 25°C додавали розчин етил 2-бromoацетату (0,187 мл, 0,188 ммоль) у MeCN (1 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при приблизно 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і двічі екстрагували, використовуючи EtOAc (по 20 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі (Yamazen, S (аміно)) елюювали, використовуючи градієнт від 95%:5% гексани:EtOAc до 75%:25% гексани:EtOAc, одержуючи 28,8 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 227 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 54%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 227, діетил 2,2'-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етилазанедил)діацетату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

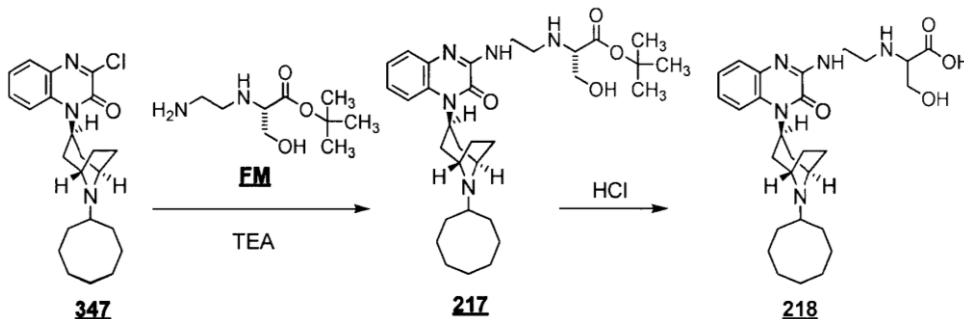
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 227: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1,17 (3H, т,

$J=7,1$ Гц), 1,18 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,31-2,42 (23H, м), 2,91 (2H, с), 3,42 (2H, с), 3,58 (4H, д, $J=3,55$ Гц), 3,64 (2H, с), 4,02-4,11 (4H, м), 5,05 (1H, ш с), 7,15-7,26 (2H, м), 7,34-7,40 (2H, м), 7,42-7,48 (1H, м); PX/MC: $m/z=298,5$ $[M+2H]^{2+}$ (Розр: 298,5).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 228 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 227 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 56%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 228, 2,2'-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етилазанедил)діоцтової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 228: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 1,31-2,81 (22H, м), 2,88-2,98 (2H, м), 3,40-3,47 (2H, м), 3,51 (4H, с), 4,24 (2H, с), 5,11 (0,1H, с), 5,65 (0,9H, с), 7,19-7,26 (2H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,58-7,64 (2H, м), 7,67-7,75 (2H, ш м), 9,22 (0,1H, с), 9,95 (0,9H, с), 12,33 (1H, ш с); PX/MC ($t_r=1,36$ хв.): $m/z=540$ $[M+H]^+$ (Розр: 540).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 217 одержували, використовуючи (S)-трет-бутил 2-(2-аміноетиламіно)-3-гідроксипропаноат (FM), заміст гідрохлориду серинаміду (вихід 99%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 217, (S)-трет-бутил 2-(2-(4-

((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етиламіно)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 217: 1H ЯМР: δ_H ($CDCl_3$): 1,36-2,42 (32H, м), 2,77-

2,85 (1H, м), 2,93 (1H, ш с), 3,02-3,10 (1H, м), 3,33 (1H, дд, J=6,59, 4,56 Гц), 3,52-3,58 (2H, м), 3,62-3,81 (4H, м), 5,15 (1H, ш с), 6,64 (1H, ш с), 7,17-7,23 (2H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,50-7,56 (1H, м); РХ/МС: m/z=568 [M+H]⁺ (Розр: 568).

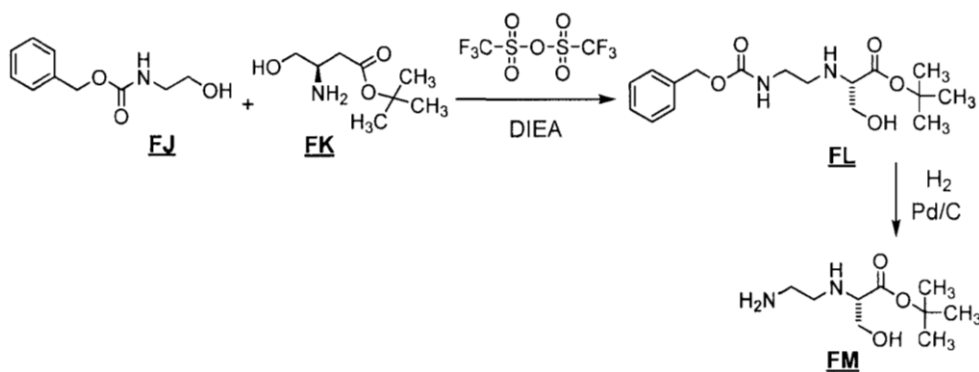
В атмосфері азоту, до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 217 (260 мг, 0,458 ммоль) і діоксану (6 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 4N HCl у діоксані (2 мл, 8,00 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 4 годин. Суміш фільтрували, використовуючи воронку Хірша, промивали діоксаном, сушили при зниженому тиску протягом 8 годин при 85°C, потім піддавали хроматографії за допомогою хроматографічного апарату з оберненою фазою (Gilson Inc, Middletown WI). Зібрану фракцію сушили при зниженому тиску, одержуючи 112 мг заміщеної

хіноксаліном піперидинової сполуки 218 (вихід 48%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 218, 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабікло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етиламіно)-3-гідроксипропанової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 218: ¹H ЯМР: δ_H (DMSO-d₆): 1,29-2,40 (21H, м), 2,53-2,73 (2H, м), 2,90 (1H, ш с), 3,22 (3H, т, J=5,32 Гц), 3,62-3,75 (3H, м), 3,84 (2H, ддд, J=25,73, 11,79, 3,93 Гц), 4,16 (2H, д, J=24,33 Гц), 5,12 (0,1H, ш с), 5,78 (0,9H, ш с), 7,12-7,23 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,68-7,78 (1H, м), 8,00 (1H, т, J=5,58 Гц), 9,84 (0,1H, ш с), 10,76 (0,9H, ш с); РХ/МС (t_r=1,09 хв.): m/z=512 [M+H]⁺ (Розр: 512).

Сполуку формули FM одержували наступним чином:



В атмосфері азоту, до суміші бензил 2-гідроксиетилкарбамату (FJ, 1000 мг, 5,12 ммоль) і CH₂Cl₂ (13 мл) при температурі від -20°C до -17°C додавали DIEA (2340 мкл, 13,40 ммоль) і ангідрид трифторметансульфонової кислоти (909 мкл, 5,38 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі -20°C. Потім, повільно додавали (R)-трет-бутил 3-аміно-4-гідроксибутаноат (FK, 1239 мг, 7,68 ммоль, Sigma-Aldrich) у CH₂Cl₂ (5 мл). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин по мірі того, як її температура підвищувалася від -20°C до -5°C. Потім, реакційну суміш насиченим водним NaHCO₃, потім 3 рази екстрагували, використовуючи CHCl₃ (по 30 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок піддавали хроматографії, використовуючи аміно-силікагелеву колонку (Yamazen Corp. W091-01), елюювали, використовуючи градієнт від 20%:80% EtOAc:н-гексан до 80%:20% EtOAc:н-гексан, одержуючи 921 мг сполуки формули FL у вигляді жовтого масла (вихід 53%).

Ідентичність сполуки формули FL, (S)-трет-бутил 2-(2-(бензілоксикарбоніламіно)етиламіно)-

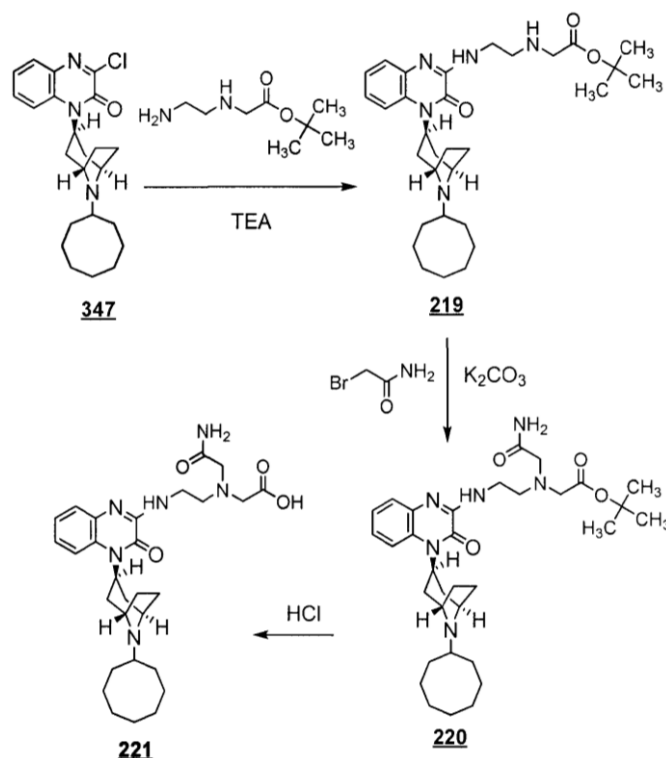
3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Сполука FL: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,46 (9H, с), 2,61-2,70 (1H, м), 2,82-2,91 (1H, м), 3,16-3,27 (2H, м), 3,30-3,42 (1H, м), 3,54 (1H, дд, J=10,90, 6,84 Гц), 3,74 (1H, дд, J=10,65, 4,56 Гц), 5,10 (2H, с), 5,21 (1H, ш с), 7,31-7,37 (5H, м); РХ/МС: m/z=339 [M+H]⁺ (Розр: 339).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули FL (906 мг, 2,68 ммоль), 10% паладію на вугіллі, 50% вологості (285 мг, 0,134 ммоль) і MeOH (10 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Відфільтровували Pd/C, суміш промивали MeOH і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи 651 мг сполуки формули FM у вигляді твердої речовини білого-жовтого кольору (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули FM, (S)-трет-бутил 2-(2-аміноетиламіно)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Сполука FM: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,47 (9H, с), 2,55-2,64 (1H, м), 2,78-2,86 (3H, м), 3,27 (1H, дд, J=6,84, 4,31 Гц), 3,55 (1H, дд, J=10,65, 6,59 Гц), 3,77 (1H, дд, J=10,90, 4,31 Гц); РХ/МС: m/z=205 [M+H]⁺ (Розр: 205).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 219 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, трет-бутил 2-(2-аміноетиламіно)ацетат (Sigma-Aldrich), (вихід 86%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 219, трет-бутил 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етиламіно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 219: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,35-1,89 (2H, м), 1,98-2,03 (1H, м), 2,13-2,42 (4H, м), 2,91 (2H, т, $J=5,83$ Гц), 3,34 (2H, с), 3,61 (2H, к, $J=5,91$ Гц), 3,66 (2H, ш с), 5,13 (1H, ш с), 6,69 (1H, с), 7,16-7,22 (2H, м), 7,38-7,44 (1H, м), 7,49-7,55 (1H, м); РХ/МС: $m/z=538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 538).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 219 (305 мг, 0,567 ммоль) і MeCN (5 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2-бromoацетамід (86 мг, 0,624 ммоль, Sigma-Aldrich) і K_2CO_3 (86 мг, 0,624 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 (по 20 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі (Yamazen, М (аміно)) елюювали, використовуючи градієнт від 60%:40% гексани:EtOAc до 0%:100% гексани:EtOAc, одержуючи фракції. Фракції об'єднували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи безбарвну аморфну тверду речовину,

яку піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі (Yamazen, М (аміно)), елюювали, використовуючи градієнт від 99%:1% CHCl_3 :(MeOH:NH $_3$ =10:1) до 90%:10% CHCl_3 :(MeOH:NH $_3$ =10:1), одержуючи 252 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 220 (вихід 75%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 220, трет-бутил 2-((2-аміно-2-оксоетил)(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)аміно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 220: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,35-2,41 (32H, м), 2,96 (2H, т, $J=4,82$ Гц), 3,33 (2H, с), 3,38 (2H, с), 3,57-3,63 (2H, м), 3,66 (2H, ш с), 5,18 (1H, ш с), 5,40 (1H, ш с), 6,65 (1H, ш с), 7,17-7,23 (2H, м), 7,38-7,44 (1H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 7,55 (1H, ш с); РХ/МС: $m/z=595$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 595).

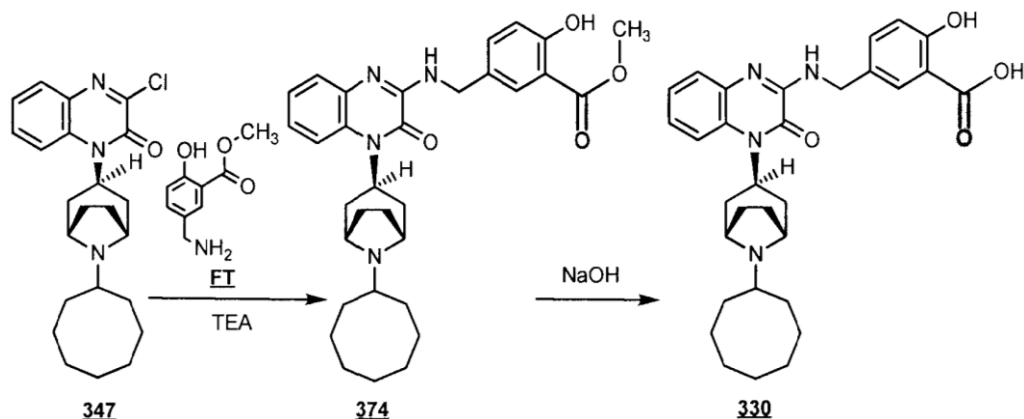
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 221 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 220 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 218 (вихід 96%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 221, 2-((2-аміно-2-оксоетил)(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)аміно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 221: ^1H ЯМР: δ_{H} (CD_3OD): 1,35-2,43 (20H, м), 2,61-2,74 (2H, м), 2,95-3,12 (3H, м), 3,34-3,71 (6H, м), 4,17 (2H, ш с), 5,45 (1H, ш с), 7,25-7,15 (2H, м),

7,46 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,11 Гц);

PX/MC ($t_r=1,06$ хв.): $m/z=539$ $[M+H]^+$ (Розр: 539).



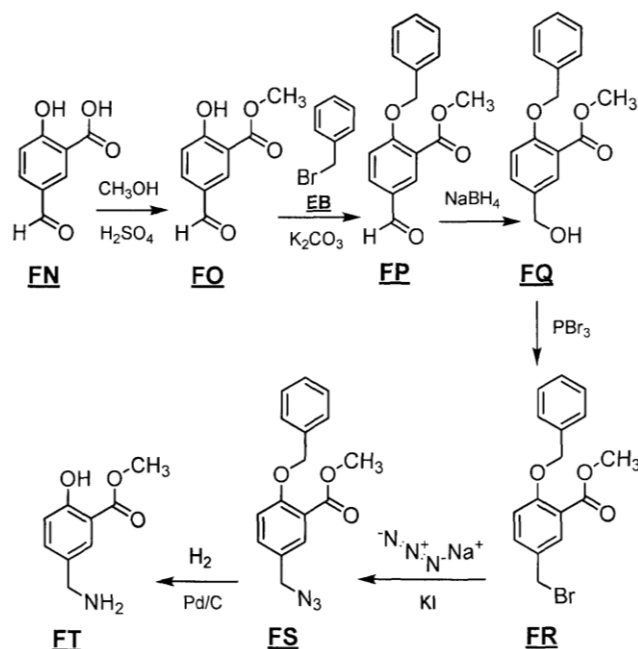
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 374, метил 5-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)-2-гідроксибензоат, одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, метил 5-(амінометил)-2-гідроксибензоат (FT). Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 211 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 374 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 9% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 330, 5-((4-((ендо)-8-циклооктил-

8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)метил)-2-гідроксибензойної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 330: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 13,97 (ш, 1H), 11,16 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,51 (ш, 1H), 7,78-7,91 (м, 2H), 7,59-7,62 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 2H), 6,90-6,92 (м, 1H), 5,85-5,90 (м, 1H), 4,45-4,57 (м, 2H), 4,19-4,36 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,59-2,64 (м, 2H), 1,16-2,34 (м, 20H); PX/MC: $m/z=568$ $[M+H]^+$ (Розр: 567).

Метил 5-(амінометил)-2-гідроксибензоат (FT) одержували наступним чином:



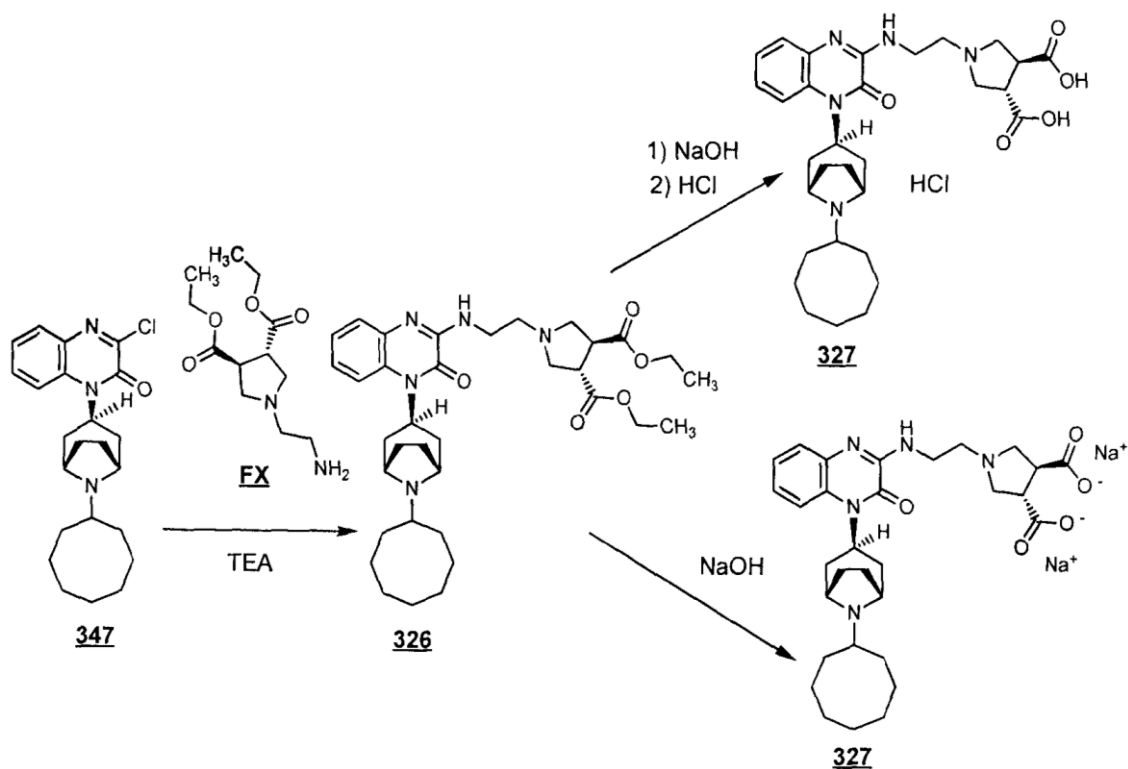
Реакційну суміш 5-форміл-2-гідроксибензойної кислоти (FN, 5,00 г, 30,1 ммоль, Sigma-Aldrich), концентрованої H_2SO_4 (2,00 мл) і MeOH (50 мл) перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім, суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи 5,36 г сполуки формули FO,

метил 5-форміл-2-гідроксибензоату, у вигляді безбарвного масла (вихід 99%). Реакційну суміш сполуки формули FO (5,36 г, 29,7 ммоль), сполуки формули EB (3,89 мл, 32,8 ммоль), K_2CO_3 (4,93 г, 35,7 ммоль) і ацетону (150 мл) перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 22 годин. Потім, суміш концентрували

при зниженому тиску, одержуючи 4,92 г сполуки формули FP, метил 2-(бензилокси)-5-формілбензоату, у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 61%). Реакційну суміш сполуки формули FP (4,40 г, 16,3 ммоль), натрій тетрагідроборату (738 мг, 19,5 ммоль) і ТГФ (50 мл) перемішували протягом 1 години при температурі 0°C, нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом більше 1 години. Потім, реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим водним NaHCO_3 , промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували при зниженому тиску і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 100%:0% гексан:EtOAc до 50%:50% гексан:EtOAc, одержуючи 3,98 г сполуки формули FQ, метил 2-(бензилокси)-5-(гідроксиметил)бензоату, у вигляді безбарвного масла (вихід 90%).

Реакційну суміш сполуки формули FQ (3,98 г, 14,6 ммоль), триброміду фосфору (687 мг, 7,31 ммоль, Sigma-Aldrich) і діетилового етеру (100 мл) перемішували протягом 1 години при температурі 0°C. Потім, реакційну суміш розподіляли між діетиловим етером і водою. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим водним NaHCO_3 , промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували при зниженому тиску, одержуючи 4,90 г сполуки формули FR, метил 2-(бензилокси)-5-(бромометил)бензоату, у вигляді

твердої речовини білого кольору (вихід >99%). Реакційну суміш сполуки формули FR (4,90 г, 14,6 ммоль), азида натрію (1,05 г, 16,1 ммоль), йодиду калію (каталітична кількість, Sigma-Aldrich) і ДМФ (100 мл) перемішували протягом 20 годин при температурі приблизно 25°C. Потім, реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим водним NaHCO_3 , промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, концентрували при зниженому тиску і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 100%:0% гексан:EtOAc до 50%:50% гексан:EtOAc, одержуючи 2,82 г сполуки формули FS, метил 5-(азидометил)-2-(бензилокси)бензоату, у вигляді безбарвного масла (вихід 65%). В атмосфері водню, суміш сполуки формули FS (1,28 г, 4,30 ммоль), 20% паладію на вугіллі масою (120 мг), MeOH (5 мл) і EtOAc (10 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 5 годин. Відфільтровували Pd/C, використовуючи шар CELITE, суміш промивали, використовуючи EtOAc, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи перший залишок. Перший залишок суспендували у MeOH, нерозчинну тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи другий залишок. Другий залишок промивали, використовуючи EtOAc, одержуючи 438 мг сполуки формули FT у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід 56%).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 326 одержували, використовуючи замість гідрокс-

лориду серинаміду, (3S,4S)-діетил-1-(2-аміноетил)піролідін-3,4-дикарбоксилат (FX), (вихід 75%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 326, (3S,4S)-діетил 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)піролідін-3,4-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 326: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,51 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 5,10 (с, ш, 1H), 4,12 (дд, 4H), 3,7 (с, ш, 2H), 3,60 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,55 (с, ш, 1H), 2,38-1,35 (м, 22H), 1,25 (т, 6H); РХ/МС: $m/z=566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 565).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 327 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 326 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 60%).

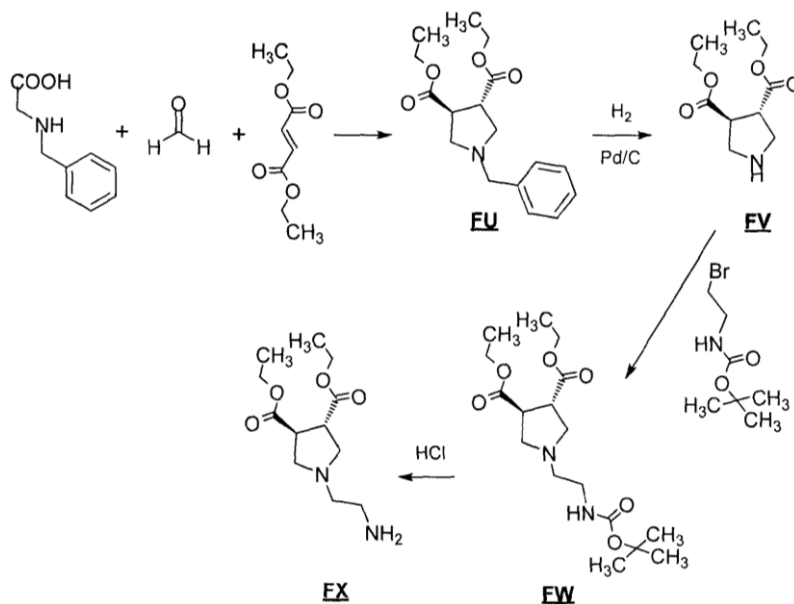
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 327, (3S,4S)-1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)піролідін-

3,4-дикарбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 327: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,36-7,38 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 5,27-5,09 (с, ш, 1H), 3,60 (с, ш, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,89 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,72-2,53 (м, 3H), 2,46-2,36 (с, ш, 1H), 2,27-1,36 (м, 22H); РХ/МС: $m/z=566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 565).

Натрієву сіль заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 327 одержували наступним чином. До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 326 (65 мг, 0,1 ммоль) і 95% етанолу (3 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2N водну NaOH (0,1 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при приблизно 25°C протягом 2 годин, після чого утворювався білий осад. Осад збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи 42,1 мг натрієвої солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 327 (вихід 71%).

Сполуку формули FX одержували наступним чином:



До суміші діетилфумарату (8,68 г, 50,4 ммоль, Sigma-Aldrich) і толуолу (800 мл) при 105°C додавали краплями протягом 1 години суміш формальдегіду, у формі параформальдегіду, (10,2 г, 339 ммоль (на основі молекулярної маси формальдегідного мономера), Sigma-Aldrich) і 2-(бензиламіно)оцтової кислоти (12,2 г, 60,5 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин у апараті, що включає до складу уловлювач Діна-Старка. Після концентрування при зниженому тиску, залишок розчиняли у гексанах, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло. За допомогою флеш-хроматографії масла, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи суміш-

шю 1:5 EtOAc:гексани одержували 13,8 г сполуки формули FU у вигляді безбарвного масла (вихід 74%).

Ідентичність сполуки формули FU, (3S,4S)-діетил 1-бензилпіролідін-3,4-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ТШХ і РХ/МС.

Сполука FU: ТШХ (SiO_2) 1:1 EtOAc:гексани: $R_f=0,8$ за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа; РХ/МС: $m/z=306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 305).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули FU (4,08 г, 13,4 ммоль), 10% паладію на вугіллі (4,7 г) і MeOH перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 2 годин. Відфільтровували Pd/C, використовуючи шар CELITE і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одер-

жуючи 2,89 г сполуки формули FV у вигляді біло-жовтого масла (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули FV, (3S,4S)-діетил піролідин-3,4-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ТШХ і РХ/МС.

Сполука FV: ТШХ (SiO₂) 1:3 EtOAc:гексани: Rf=0,1 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа; РХ/МС: m/z=216 [M+H]⁺ (Розр: 215).

До суміші сполуки формули FV (2,4 г, 11,2 ммоль) і сухого ДМФ (150 мл) при температурі приблизно 25°C додавали трет-бутил 2-бромоетилкарбамат (2,7 г, 12,3 ммоль, Sigma-Aldrich) і TEA (22,4 ммоль, 3,1 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 18 годин при цій температурі. Надалі тверді речовини відфільтровували, фільтрат промивали насиченим розчином хлориду натрію і водну фазу три рази екстрагували, використовуючи EtOAc (по 100 мл для кожного екстрагування) Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи масло. За допомогою флеш-хроматографії масла, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 9:1 CH₂Cl₂:MeOH

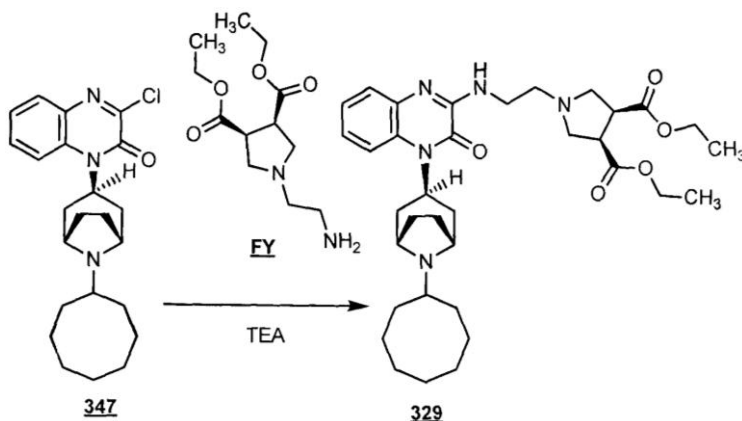
одержували 2,59 г сполуки формули FW у вигляді біло-жовтого масла (вихід 65%).

Ідентичність сполуки формули FW, (3S,4S)-діетил 1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)піролідин-3,4-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ТШХ і РХ/МС.

Сполука FW: ТШХ (SiO₂) 5:1 EtOAc:гексани: Rf=0,6 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа; РХ/МС: m/z=359 [M+H]⁺ (Розр: 358).

До суміші сполуки формули FW (1,5 г, 4,2 ммоль) і EtOAc при 0°C повільно додавали 4N HCl у EtOAc (4,5 мл). Після нагрівання до температури приблизно 25°C і перемішування протягом 2 годин, реакційна суміш ставала мутною, що вказувало на утворення солі HCl. Після концентрування при зниженому тиску, залишок промивали діетиловим етером і тверді речовини відфільтровували і сушили при зниженому тиску протягом 16 годин, одержуючи 1,08 г сполуки формули FX у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 90%).

Ідентичність сполуки формули FX підтверджували, використовуючи РХ/МС. Сполука FX: РХ/МС: m/z=259 [M+H]⁺ (Розр: 258).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 329 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, (3R,4S)-діетил 1-(2-аміноетил)піролідин-3,4-дикарбоксилат (FY), (вихід 86%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 329, (3R,4S)-діетил 1-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)етил)піролідин-3,4-дикарбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 329: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD₃OD): 7,49-5,56 (м, 1H), 7,45-7,49 (с, ш, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 6,77-6,67 (с, ш, 1H), 5,64-4,86 (с, ш, 1H), 4,17-4,12 (дд, J=9,1, 8,2 Гц, 4H), 3,72 (с, ш, 2H), 3,62-3,58 (дд, J=5,8, 11,5 Гц, 2H), 3,32-3,24 (м, 4H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,5-1,25 (м, 23H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 6H); РХ/МС: m/z=566 [M+H]⁺ (Розр: 565).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання сполуки формули FX, одержували сполуку формули FY, за винят-

ком того, що замість діетилфумарату, використовували діетилмалеат (Sigma-Aldrich), (вихід 30% за чотири стадії).

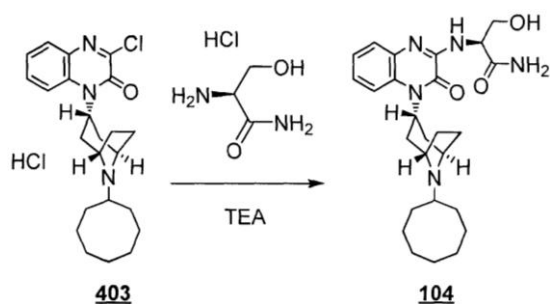
Ідентичність сполуки формули FY підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Сполука FY: РХ/МС: m/z=259 [M+H]⁺ (Розр: 258).

5.17 Приклад 17

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347 із сполуки формули ЕН у Прикладі 14, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 403, тобто, 3-хлор-1-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2(1H)-он або екзо ізомер, одержували із сполуки формули ЕІ.

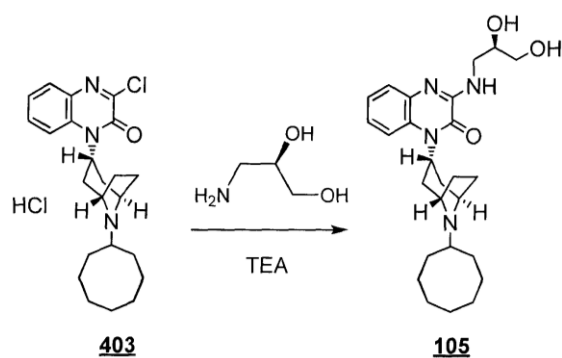
За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 15, наступну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 403 (вихід 61%).



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 104, (2S)-2-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропанаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 104: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,70 (1H, c), 7,49 (1H, c), 7,38 (1H, т, $J=4,82$ Гц), 7,19 (4H, м), 5,02 (2H, м), 4,47-4,43 (1H, м), 3,68 (4H, м), 2,81 (2H, м), 1,58 (21H, м); РХ/МС (96%, $t_{\text{r}}=1,14$ хв.): $m/z=468,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 467,6).

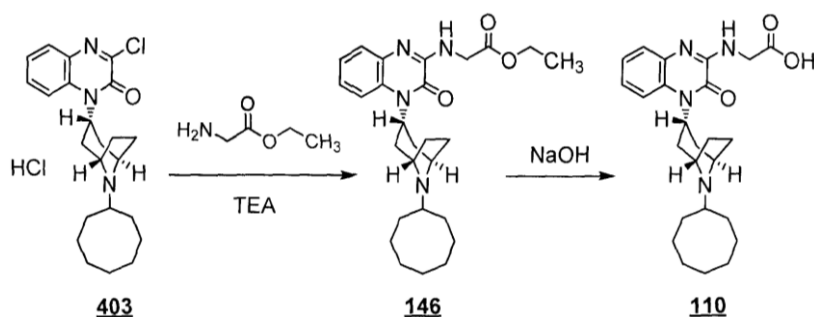
За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 104, наступну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 403, за винятком того, що, замість гідрохлориду серинаміду, використовували (R)-3-аміно-1,2-пропандіол (Sigma-Aldrich) (вихід 70%).



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 105, 1-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-((R)-2,3-дигідроксипропіламіно)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 105: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 9,38 (0,1H, c), 7,69 (0,9H, c), 7,31 (4H, м), 5,00 (1,5H, д, $J=5,07$ Гц), 4,71 (1H, т, $J=5,58$ Гц), 4,28 (0,5H, c), 3,71 (1H, т, $J=5,83$ Гц), 3,55 (2H, т, $J=6,59$ Гц), 3,39 (3H, м), 2,80 (2H, ш), 1,64 (23H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,14$ хв.): $m/z=455,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 454,6).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщених хіноксаліном піперидинових сполук 144 і 106 у Прикладі 16, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 403.



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 146, етил 2-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 146: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,92 (1H, c), 7,68 (1H, c), 7,36 (1H, дд, $J=7,60$, 2,03 Гц), 7,21 (2H, к, $J=7,94$ Гц), 4,98 (1H, ш), 4,15-4,08 (2H, м), 3,55 (2H, c), 2,80 (2H, c), 1,57 (23H, м).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 110, 2-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-іламіно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 110: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,68 (1H, c), 7,53 (1H, т, $J=5,32$ Гц), 7,40-7,38 (1H, м), 7,23-7,17 (2H, м), 5,02 (1H, ш), 3,85 (2H, д, $J=5,07$ Гц), 3,66 (2H, c), 2,82 (2H, c), 1,97-1,41 (21H, м); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,38$ хв.): $m/z=439,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 438,6).

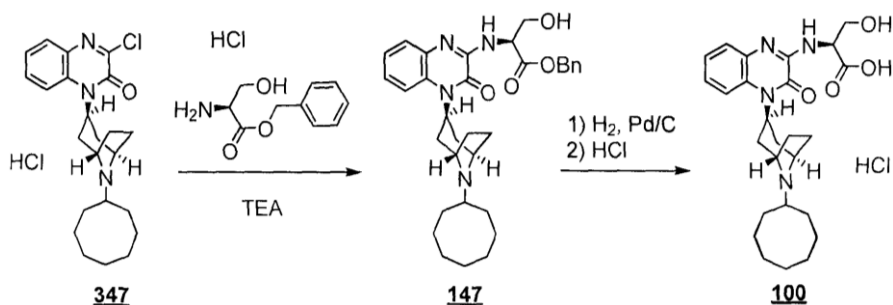
5.18 Приклад 18

За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 15, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347.

259

97540

260



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 147 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, бензиловий естер L-серину (тобто, гідрохлорид (S)-бензил 2-аміно-3-гідроксипропаноату, Sigma-Aldrich), (вихід 93%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 147, (2S)-бензил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

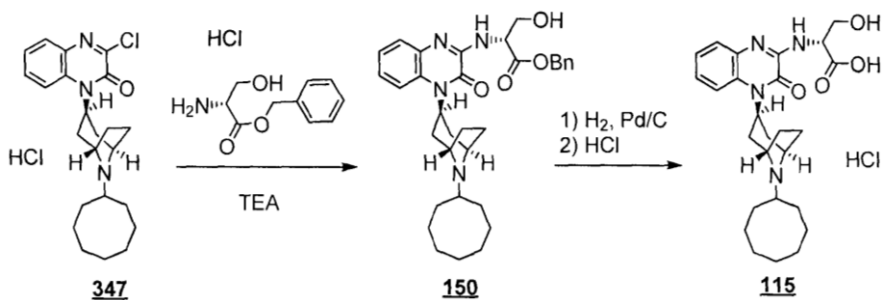
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 147: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,39-7,28 (9H, м), 4,68-4,64 (1H, м), 4,49 (2H, д, $J=6,08$ Гц), 4,04-3,87 (2H, м), 3,62 (2H, т, $J=5,58$ Гц), 2,37 (1H, с), 2,28-2,18 (2H, м), 2,03 (4H, д, $J=34,47$ Гц), 1,79-1,39 (17H, м).

В атмосфері водню, суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 147 (176 мг, 0,32 ммоль), 10% паладію на вугіллі (20 мг) і MeOH (5 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Після відфільтрування Pd/C, суміш промивали, використовуючи EtOAc і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі,

елюючи сумішшю з градієнтом від 95:5:0,5 CHCl_3 :MeOH:аміак до 4:1:0,1 CHCl_3 :MeOH:аміак, одержуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 100 у вигляді безбарвної твердої речовини. Підкислюючи тверду речовину 2N водною HCl (2 мл) одержували білий осад, який збирали за допомогою фільтрації і двічі промивали водою (по 3 мл для кожного промивання), одержуючи 67 мг гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 100 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 45%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 100, (2S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 100: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,48 (1H, с), 7,88 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,41 (2H, м), 7,26 (2H, м), 5,91 (1H, т, $J=9,38$ Гц), 4,61-4,57 (1H, м), 4,21 (2H, с), 3,90 (2H, м), 2,94 (1H, с), 2,69 (2H, м), 2,40-1,38 (22H, м); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,42$ хв.): $m/z=469,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 468,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 150 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, D-серин бензиловий естер (тобто, гідрохлорид (R)-бензил 2-аміно-3-гідроксипропаноату, Sigma-Aldrich), (вихід 62%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 150, (2R)-бензил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи МС.

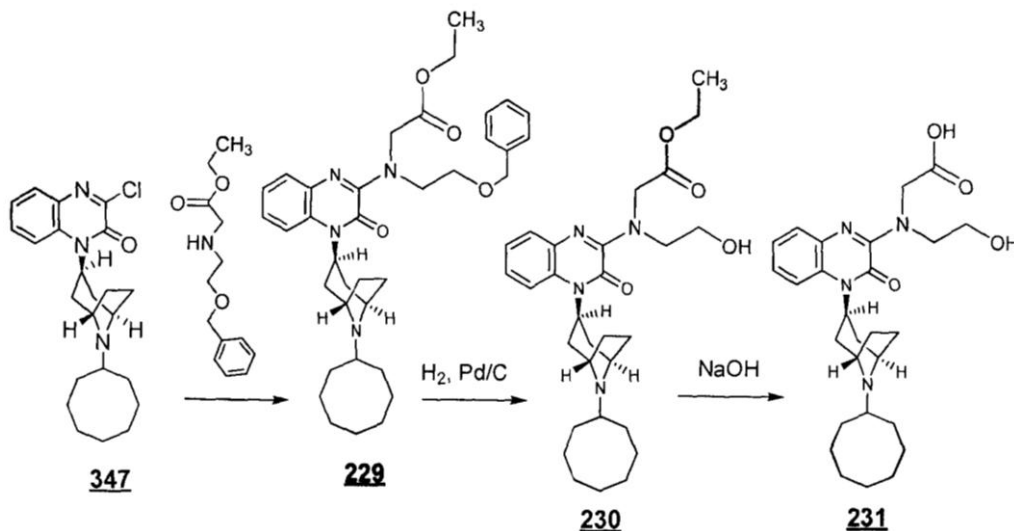
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 150: МС: $m/z=559,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 558,3).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 100 із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 147, гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 115 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 150 (вихід 93%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 115, (2R)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 115: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,60 (0,9H, д, $J=5,07$ Гц), 9,79 (0,1H, с), 7,92 (0,9H, д, $J=7,6$ Гц), 7,81 (0,1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,49-7,45 (2H, м), 7,28-7,23 (2H, м), 6,00-5,91 (0,9H, м), 5,16 (0,1H,

с), 4,65-4,62 (1H, м), 4,20 (2H, с), 3,94-3,90 (2H, м), 2,94 (1H, с), 2,78-2,61 (2H, м), 2,28 (6H, м), 2,02-1,37 (14H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,39$ хв.): $m/z=469,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 468,6)



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 229 одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, етил 2-(2-(бензилокси)етил)аміно)ацетат (Sigma-Aldrich), (вихід 76%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 229, етил 2-((2-(бензилокси)етил)4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)аміно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 229: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,43 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,35-7,20 (6H, м), 7,18 (2H, м), 5,20 (1H, м), 4,60 (2H, м), 4,51 (2H, с), 4,14 (1H, к, $H=8,0$ Гц), 4,06 (2H, м), 3,86 (2H, м), 3,63 (2H, м), 2,36 (1H, м), 2,25 (2H, м), 2,10-1,90 (4H, м), 1,90-1,40 (16H, м), 1,25 (3H, т, $J=8,0$ Гц); РХ/МС: $m/z=601$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 600,3).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 230 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 229 за допомогою методики подібної до описаної вище, за винятком того, що обробку кислотою не здійснювали (вихід 48%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 230, етил 2-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)(2-гідроксиетил)аміно)ацетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 230: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,45 (1H, д,

$J=8,0$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,20 (1H, м), 7,15 (1H, м), 5,15 (1H, ш), 4,39 (2H, м), 4,25 (2H, к, $J=8,0$ Гц), 4,02 (2H, м), 3,89 (2H, м), 3,64 (2H, м), 2,40-1,30 (23H, м), 1,31 (3H, т, $J=8,0$ Гц); РХ/МС: $m/z=511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 510,3).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 231 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 230 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 62%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 231, 2-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)(2-гідроксиетил)аміно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 231: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,35 (2H, м), 7,24 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,16 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,20 (1H, ш), 4,48 (2H, м), 3,82 (2H, м), 3,72 (2H, м), 3,66 (2H, м), 2,60-1,30 (23H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,47$ хв.): $m/z=483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 482,3).

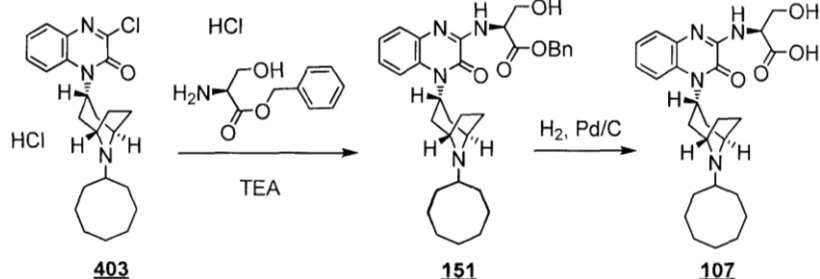
5.19 Приклад 19

За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 17, за винятком того, що використовували гідрохлорид L-серин бензилового естеру, наступну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 403 (вихід 50%).

263

97540

264



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 151, (2S)-бензил 2-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи МС.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 151: МС: $m/z=559,3$ $[M+H]^+$ (Розр: 558,7).

За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 18, за винятком того, що не здійснювали підкислення, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 107 одержували із сполуки формули 151 (вихід 63%).

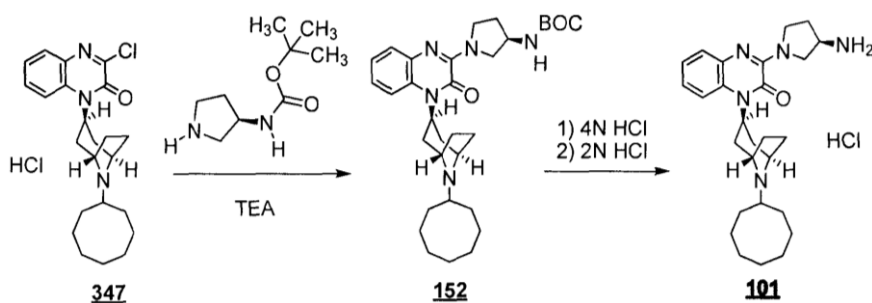
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 107, (2S)-2-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-

3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)-3-гідроксипропанової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 107: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,75 (1H, c), 7,40 (1H, дд, $J=7,10, 2,03$ Гц), 7,26 (3H, м), 4,99 (1H, c), 4,45 (1H, т, $J=3,8$ Гц), 3,86 (4H, м), 2,91 (2H, c), 1,79 (21H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,33$ хв.): $m/z=469,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 468,6).

5.20 Приклад 20

За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 15, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 152 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347.



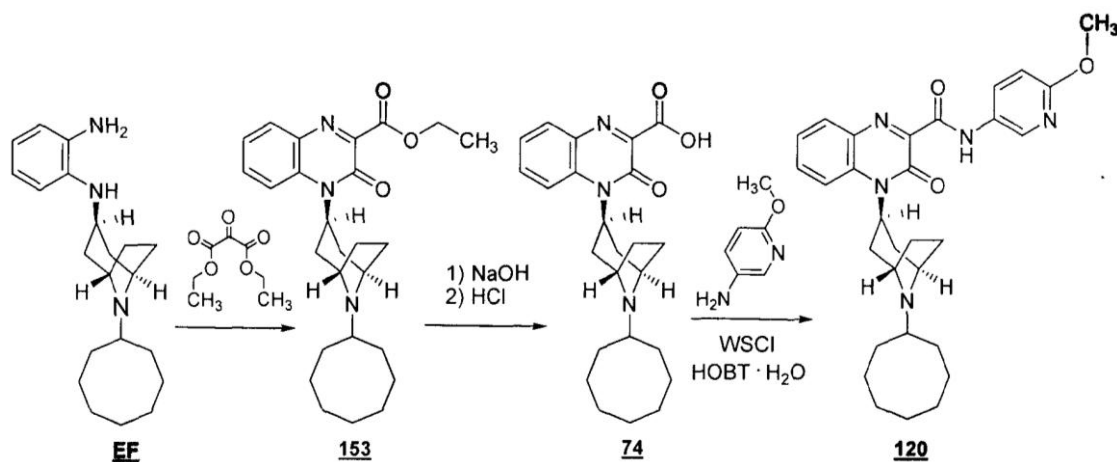
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 152, тобто, трет-бутил (3R)-1-(4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідин-3-ілкарбамат, одержували, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, (R)-трет-бутил піролідин-3-ілкарбамат (Sigma-Aldrich). За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, вільну заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 101 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 152. Потім, за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 одержували гідрохлорид замі-

щеної хіноксаліном піперидинової сполуки 101 (загальний вихід 84%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 101, 3-((R)-3-амінопіролідин-1-іл)-1-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 101: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 10,67 (1H, c), 8,40 (3H, c), 7,85 (1H, д, $J=9,12$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=6,08$ Гц), 7,22 (2H, тд, $J=8,49, 5,24$ Гц), 5,89 (1H, т, $J=9,38$ Гц), 4,22-3,86 (9H, м), 2,92 (1H, c), 2,61 (2H, м), 2,27-1,37 (22H, м); РХ/МС (98%, $t_r=0,78$ хв.): $m/z=450,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 449,6).

5.21 Приклад 21



За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70 із сполуки формули АВ у Прикладі 12, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 153 одержували із діетил 2-оксомалонату і сполуки формули EF (вихід 40%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 153, етил 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 153: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 7,91 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,63-7,55 (2H, м), 7,34 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 5,21 (1H, ш с), 4,50 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,66 (2H, ш с), 2,43-2,15 (5H, м), 2,07-1,93 (2H, м), 1,88-1,35 (20H, м).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 74 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 153 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 63%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 74: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 10,38 (1H, ш с), 8,06 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,76 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 6,00-5,91 (1H, м), 4,24 (2H, ш с), 2,99-2,89 (1H, м), 2,67-2,59 (2H, м), 2,38-1,38 (20H, м); РХ/МС (99%, $t_{\text{r}}=1,02$ хв.): $m/z=410,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 409).

При температурі приблизно 25°C , реакційну суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 (150 мг, 0,37 ммоль), 6-метоксипіридин-3-аміну (0,55 ммоль, Sigma-Aldrich), WSCI (0,74 ммоль) і $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,74 ммоль, Sigma-Aldrich) у ДМФ (4 мл) перемішували протягом 4 годин. Суміш гасили насиченим водним NaHCO_3 , три рази екстрагували, використовуючи EtOAc /води (по 40 мл для кожного екстрагування), двічі промивали водою (по 20 мл для кожного промивання), суши-

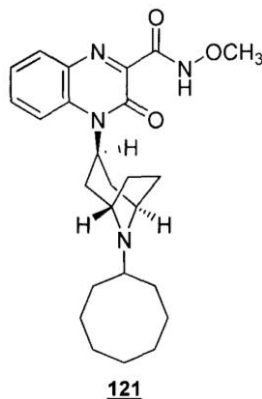
ли (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Тверду речовину розтирали з сумішшю 4:1:0,5 Et_2O : n -гексан: EtOAc (20 мл), піддавали дії ультразвуку і фільтрували, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Тверду речовину сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 12 годин, одержуючи 133 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 120 (вихід 70%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 120, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)- N -(6-метоксипіридин-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 120: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 10,82 (1H, с), 8,47 (1H, д, $J=2,53$ Гц), 8,02 (1H, дд, $J=8,87$, 2,79 Гц), 7,92 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,46 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 5,29 (1H, с), 3,85 (3H, с), 3,65 (2H, с), 2,30-1,37 (23H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,73$ хв.): $m/z=516,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 515,7).

5.22 Приклад 22

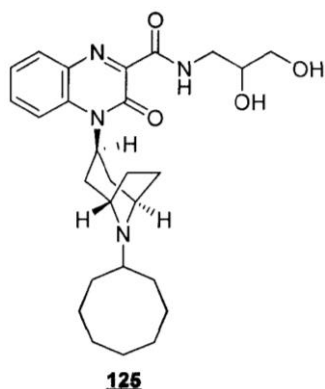
За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 21, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки ("ендо" ізомери) одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 121 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, О-метилгідроксиламін (Sigma-Aldrich), (вихід 54%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 121, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

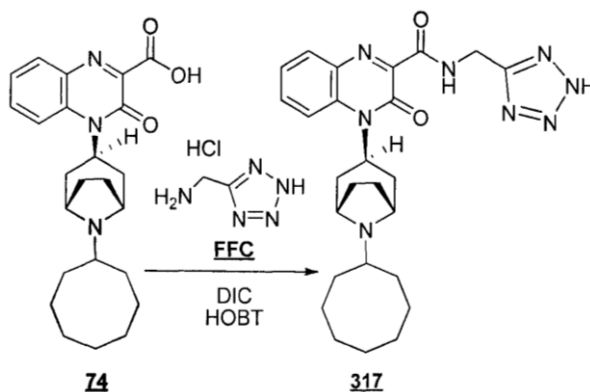
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 121: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 11,71 (1H, с), 7,89 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,77 (1H, с), 7,44 (1H, с), 5,26 (0,8H, с), 4,23 (0,2H, с), 3,74 (3H, с), 3,58 (2H, м), 2,39-1,39 (23H, м); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,20$ хв.): $m/z=439,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 438,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 125 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, 3-аміно-1,2-пропандіол (Sigma-Aldrich), (вихід 16%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 125, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 125: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,09 (1H, с), 8,17 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,67 (2H, м), 7,43 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,30 (1H, ш), 3,93 (1H, т, $J=4,82$ Гц), 3,69 (6H, м), 2,37-1,22 (25H, м); РХ/МС (96%, $t_{\text{r}}=1,00$ хв.): $m/z=483,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 482,6).



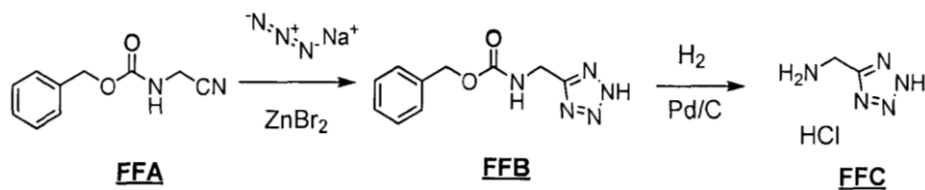
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 317 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид (2H-тетразол-5-іл)метанаміну (FFC) і замість WSCI, DIC, (вихід 29%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 317, N-((2H-тетразол-5-іл)метил)-4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 317: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 8,06 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,83-7,84 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 1H), 5,57-5,59 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,38 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 2,77-2,80 (м, 2H), 1,47-2,54 (м, 20H); РХ/МС: $m/z=491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 490).

Гідрохлорид (2H-тетразол-5-іл)метанаміну (FFC) одержували наступним чином:

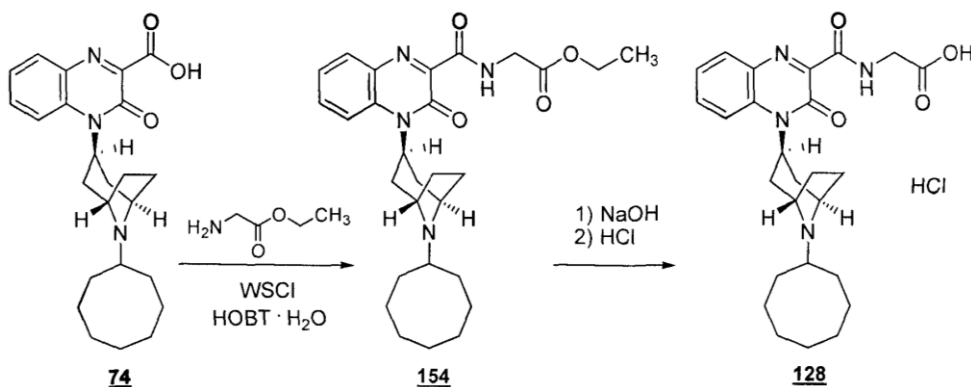


Суміш бензилціанометилкарбамату (FFA, 2,00 г, 10,5 ммоль, Sigma-Aldrich), азиду натрію (1,37 г, 21,0 ммоль), броміду цинку (1,18 г, 5,26 ммоль, Sigma-Aldrich), 2-пропанолу (15 мл) і води (30 мл) при температурі приблизно 25°C перемішували протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали 2N водну HCl (7 мл). Суміш розподіляли між EtOAc і водою, органічну частину відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,51 г сполуки формули FFB у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 61%).

Ідентичність сполуки формули FFB, бензил (2Н-тетразол-5-іл)метилкарбамату, підтверджували, використовуючи PX/МС.

Сполука FFB: PX/МС: m/z=234 [M+H]⁺ (Розр: 233).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули FFC (754 мг, 3,23 ммоль), 20% паладію на вугіллі (50 мг) і MeOH (8 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години. Відфільтровували Pd/C, використовуючи шар CELITE, суміш промивали MeOH, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 438 мг сполуки формули FFC у вигляді жовтого масла (вихід >98%).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 154 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, етиловий естер гліцину, (вихід 96%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 154, етил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)ацетату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

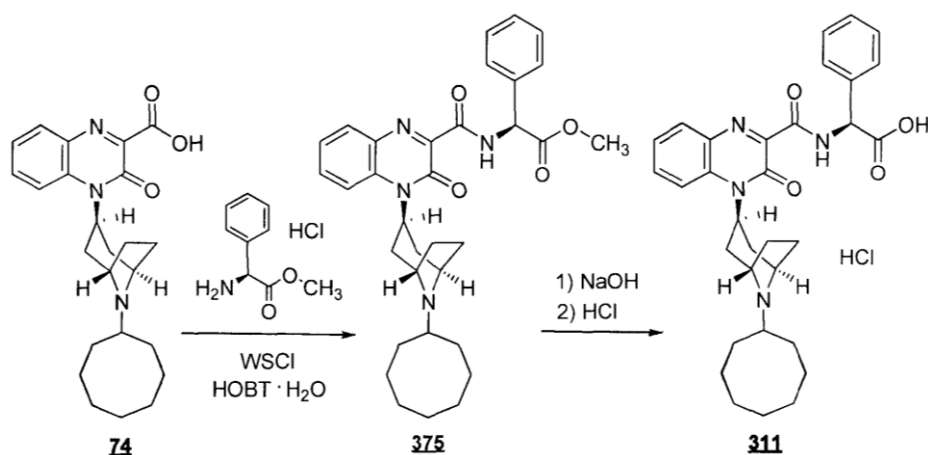
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 154: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 9,25 (1H, м), 7,90 (1H, т, J=4,06 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,1 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,62 Гц), 7,44 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,23 (1H, ш), 4,13 (4,2H, м), 3,65 (2H, с), 2,37-1,45 (23H, м), 1,23 (3H, т, J=7,1 Гц).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 128 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 154 за допомогою методики подібної до методики одержання

заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 30%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 128, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і PX/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 128: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 12,78-12,74 (1H, м), 10,33 (0,9H, ш), 9,38 (0,1H, с), 9,10 (1H, т, J=5,58 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,11 Гц), 7,92 (1H, дд, J=7,86, 1,27 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,35 Гц), 7,47 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,93 (0,9H, т, J=9,12 Гц), 5,20 (0,1H, с), 4,25 (2H, с), 4,03 (2H, д, J=5,58 Гц), 2,94 (1H, с), 2,61 (2H, м), 2,35-1,37 (20H, м); PX/МС (96%, t_r=1,18 хв.): m/z=467,3 [M+H]⁺ (Розр: 466,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 375 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид (S)-(+)-метил 2-аміно-2-фенілацетату (вихід 49%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 375, (S)-метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-фенілацетату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

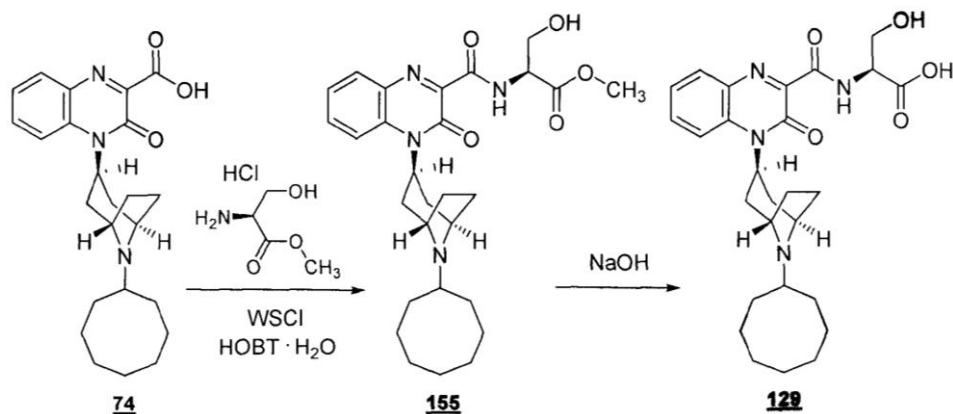
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 375: РХ/МС: $m/z=557$ $[M+H]^+$ (Розр: 556).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 311 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 375 за допо-

могою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 30%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 311, (S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-фенілоцтової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 311: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 7,69-7,96 (м, 3H), 7,24-7,45 (м, 6H), 5,61 (с, 1H), 5,21-5,55 (м, 1H), 4,19-4,27 (м, 2H), 3,03-3,04 (м, 1H), 1,33-2,76 (м, 22H); РХ/МС: $m/z=543$ $[M+H]^+$ (Розр: 542).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 155 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метилового естеру L-серину (тобто, гідрохлорид (S)-метил 2-аміно-3-гідроксипропаноату, Sigma-Aldrich), (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 155, (2S)-метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 155: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,44 (1H, м), 7,92 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,77 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,45 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,22

(1H, ш), 5,21 (1H, т, $J=5,58$ Гц), 4,61-4,56 (1H, м), 3,86-3,81 (1H, м), 3,70 (6H, м), 1,89 (23H, м).

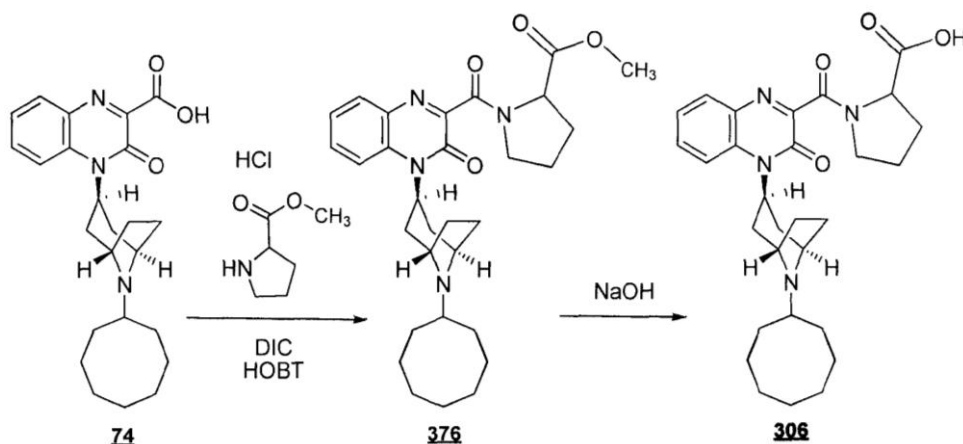
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 129 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 155 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 78%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 129, (2S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-гідроксипропаної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 129: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,30 (1H, с),

7,92 (1H, дд, J=7,86, 1,27 Гц), 7,72 (2H, м), 7,44 (1H, т, J=7,86 Гц), 5,36 (1H, ш), 4,44-4,40 (1,1H, м), 3,77 (4H, м), 2,34 (2H, м), 2,08 (4H, м), 1,91-1,40

(17H, м); PX/MC (98%, $t_r=1,15$ хв.): $m/z=497,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 496,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 376 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил піролідин-2-карбоксилату (Bachem Americas, Inc., Torrance, CA) і замість WSCI, DIC (вихід 29%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 376, метил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоніл)піролідин-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

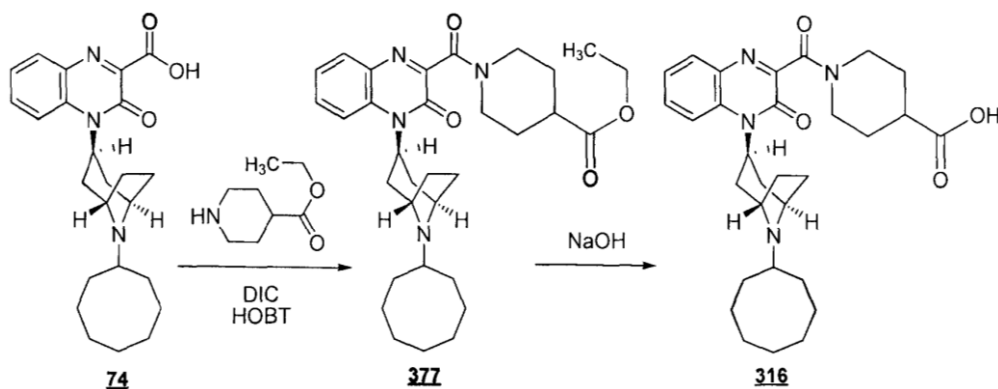
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 376: PX/MC: $m/z=521$ $[M+H]^+$ (Розр: 520).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 306 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 376 за допомогою методики

подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 40%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 306, 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоніл)піролідин-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 306: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 7,39-7,90 (м, 4H), 5,28-5,50 (м, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 3,54-3,79 (м, 5H), 1,45-2,35 (м, 24H); PX/MC: $m/z=507$ $[M+H]^+$ (Розр: 506).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 377 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, етилпіперидин-4-карбоксилат (Sigma-Aldrich), і замість WSCI, DIC, (вихід 29%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 377, етил 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоніл)піперидин-4-карбоксилату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

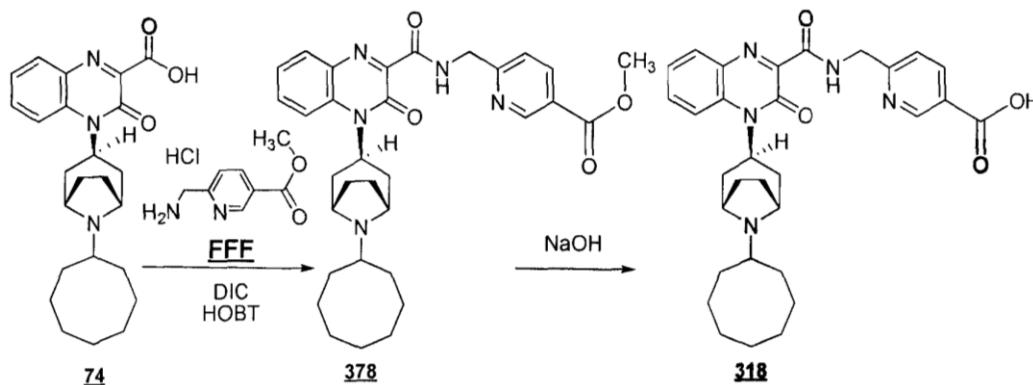
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 377: PX/MC: $m/z=549$ $[M+H]^+$ (Розр: 548).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 316 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 377 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 23%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 316, 1-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 316: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,91 (дд, 1H, $J=1,2$ Гц, 7,9 Гц), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 5,59-5,63 (м, 08H), 5,30 (м,

0,2H), 4,52 (м, 1H), 4,49 (м, 2H), 3,67-3,70 (м, 1H), 3,14-3,32 (м, 3H), 1,46-2,84 (м, 27H); PX/MS: $m/z=521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 520).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 378 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 6-(амінометил)нікотинату (FFF) і замість WSCI, DIC, (вихід 39%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 378, метил 6-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)метил)нікотинату, підтверджували, використовуючи PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 378: PX/MS: $m/z=558$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 557).

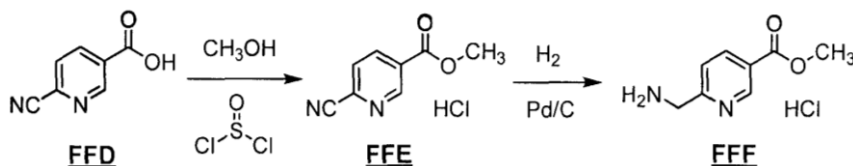
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 318 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 378 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хінок-

саліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 32%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 318, 6-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)метил)нікотинової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 318: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,43-9,46 (м, 1H), 9,03 (д, 1H, $J=1,1$ Гц), 8,27 (дд, 1H, $J=1,9$ Гц, 8,1 Гц), 7,89 (д, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,59 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,42-7,46 (м, 1H), 5,21-5,42 (м, 1H), 4,65 (д, 2H, $J=5,7$ Гц), 3,65-3,76 (м, 2H), 1,42-2,35 (м, 23H); PX/MS: $m/z=544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 543).

Гідрохлорид метил 6-(амінометил)нікотинату (FFF) одержували наступним чином:



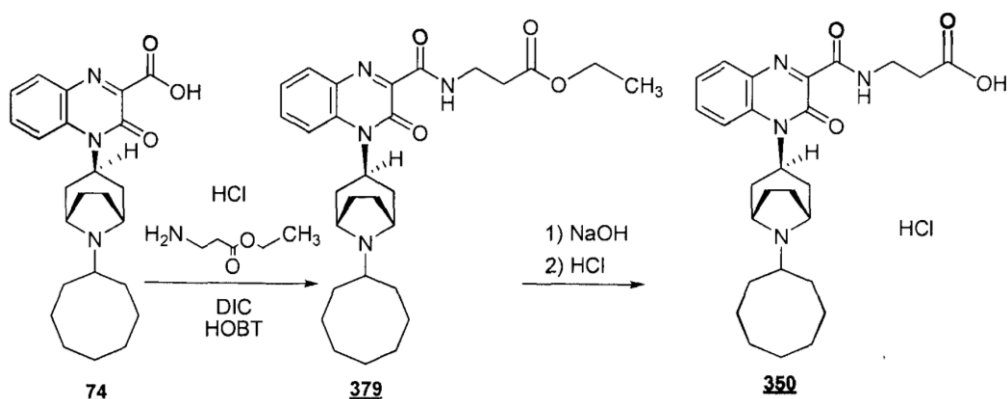
До суміші 6-ціанонікотинової кислоти (FFD, 1,00 г, 6,75 ммоль, Sigma-Aldrich) і ДМФ (4 краплі) у CHCl_3 (20 мл) при температурі приблизно 25°C додавали тіонілхлорид (1,08 мл, 14,85 ммоль). Реакційну суміш кип'ялили із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок розчиняли у MeOH (20 мл), перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,34 г сполуки формули FFE, гідрох-

лориду метил 6-ціанонікотинату, у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід $>98\%$). В атмосфері водню, суміш сполуки формули FFE (1,34 г, 6,75 ммоль), 20% паладію на вугіллі (650 мг) і MeOH (20 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 16 годин. Відфільтровували Pd/C, використовуючи шар CELITE, суміш промивали MeOH, потім перекристалізовували із суміші EtOAc/MeOH/гексан, одержуючи 488,2 мг сполуки формули FFF у вигляді твердої речовини пурпурового кольору (вихід 36%).

277

97540

278



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 379 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид етил 3-амінопропаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 379, етил 3-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)пропаноату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

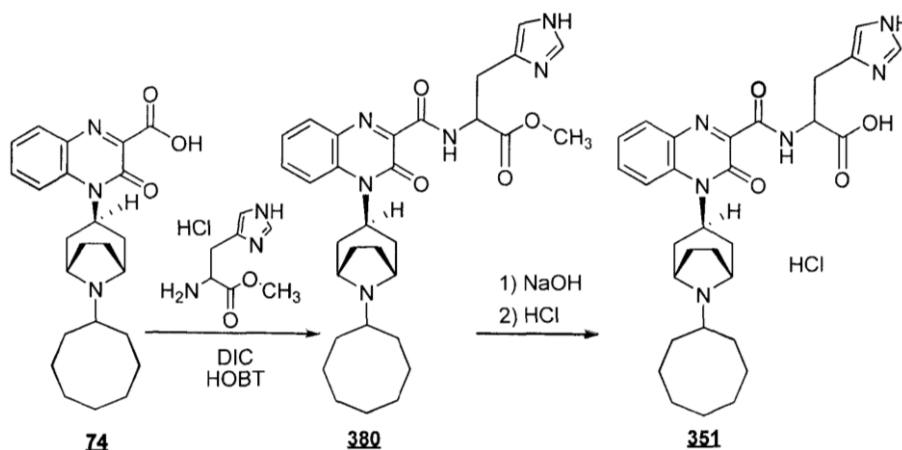
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 379: РХ/МС: $m/z=509$ $[M+H]^+$ (Розр: 508).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 350 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 379 за допомогою методики подібної до методики одержання

заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 34%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 350, 3-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)пропаної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 350: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 7,92-7,94 (м, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 5,50 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 3,63 (т, 2H, $J=6,5$ Гц), 3,02-3,04 (м, 1H), 2,63-2,68 (м, 2H), 2,59 (т, 2H, $J=6,5$ Гц), 2,28-2,57 (м, 6H), 1,35-1,86 (14H, м); РХ/МС: $m/z=481$ $[M+H]^+$ (Розр: 480).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 380 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 2-аміно-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 29%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 380, метил 2-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 380: РХ/МС: $m/z=561$ $[M+H]^+$ (Розр: 560).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 351 одержували із заміщеної

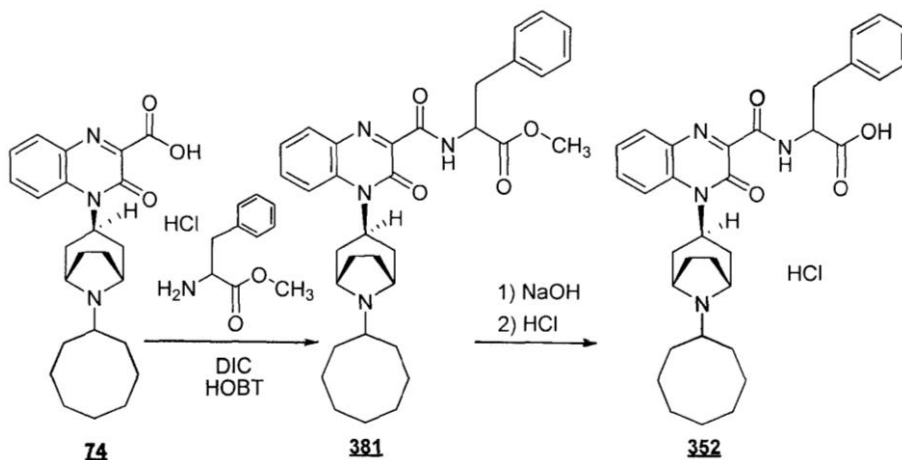
хіноксаліном піперидинової сполуки 380 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 34%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 351, 2-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаної кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 351: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 8,87 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,80-7,84 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,80 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,36 (м, 2H),

3,52-3,55 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 1,45-2,80 (м, 21H);

PX/MC: $m/z=547$ $[M+H]^+$ (Розр: 546).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 381 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідроклорид метил 2-аміно-3-фенілпропаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 53%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 381, метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-фенілпропаноату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

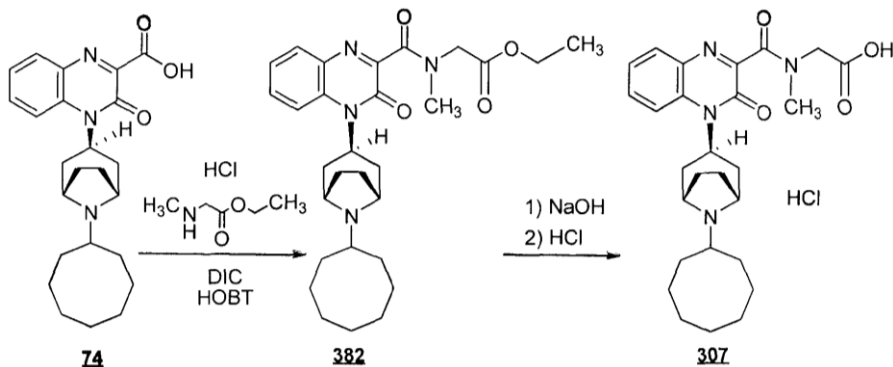
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 381: PX/MC: $m/z=571$ $[M+H]^+$ (Розр: 570).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 352 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 381 за допо-

могою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 15%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 352, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-фенілпропаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 352: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,95-7,97 (м, 2H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,40-7,43 (м, 1H), 7,14-7,24 (м, 5H), 5,45 (м, 1H), 4,85-4,91 (м, 1H), 4,08-4,27 (м, 2H), 3,02-3,04 (м, 1H), 1,35-2,70 (22H, м); PX/MC: $m/z=556$ $[M+H]^+$ (Розр: 557).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 382 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідроклорид етил 2-(метиламіно)ацетату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 74%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 382, етил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-метил-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)ацетату, підтверджували, використовуючи PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 382: PX/MC: $m/z=509$ $[M+H]^+$ (Розр: 508).

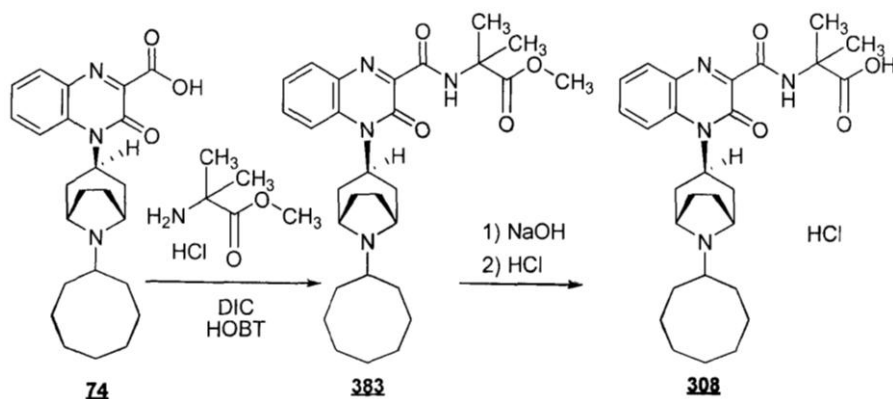
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 307 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 382 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 23%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 307, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-метил-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 307: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,78-7,96 (м,

3H), 7,46-7,52 (м, 1H), 5,29-5,64 (м, 1H), 4,18-7,90 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 1,46-2,88 (м, 21H); PX/MS:

$m/z=481 [M+H]^+$ (Розр: 480).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 383 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 2-аміно-2-метилпропаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 49%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 383, метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-метилпропаноату, підтверджували, використовуючи PX/MS.

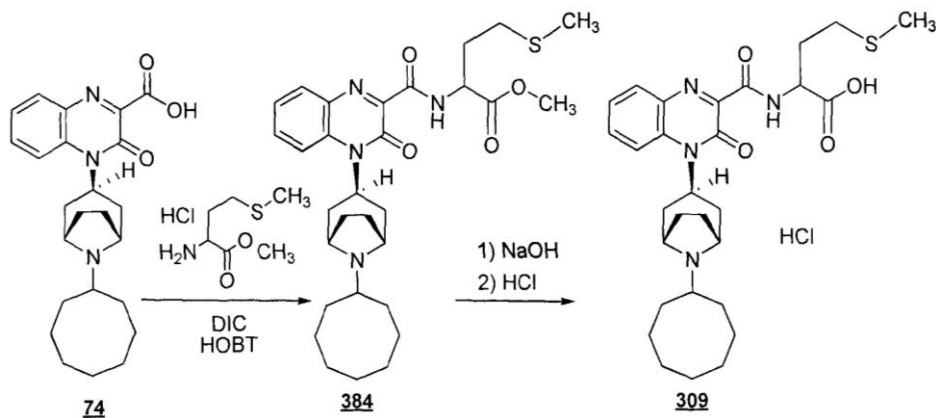
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 383: PX/MS: $m/z=509 [M+H]^+$ (Розр: 508).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 308 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 383 за допо-

могою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 16%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 308, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-метилпропаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 308: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 8,06-8,13 (м, 1H), 7,81-7,95 (м, 2H), 7,51-7,55 (м, 1H), 5,33-5,66 (м, 1H), 4,38 (м, 2H), 3,14-3,16 (м, 1H), 1,55-2,83 (м, 22H); PX/MS: $m/z=495 [M+H]^+$ (Розр: 494).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 384 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 2-аміно-4-(метилтіо)бутаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 44%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 384, метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-4-(метилтіо)бутаноату, підтверджували, використовуючи PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 384: PX/MS: $m/z=555 [M+H]^+$ (Розр: 554).

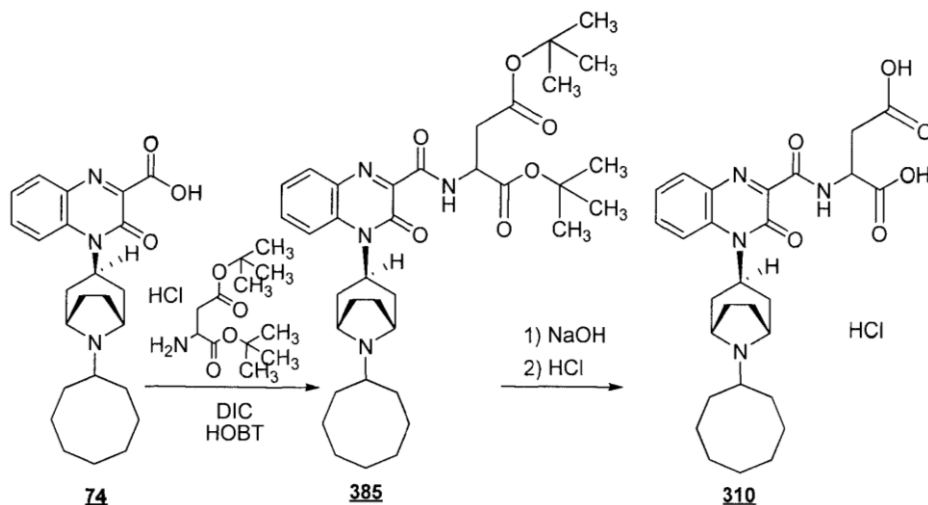
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 309 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 384 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 9%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 309, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-4-(метилтіо)бутаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 309: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,71-7,96 (м,

3H), 7,43 (м, 1H), 5,21-5,50 (м, 1H), 4,20-4,27 (м, 2H), 3,03-3,04 (м, 1H), 1,53-2,66 (м, 27H); PX/MS:

$m/z=541 [M+H]^+$ (Розр: 540).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 385 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид ди-трет-бутил 2-аміносукцината (Bachem Americas, Inc.) і замість WSCI, DIC, (вихід 47%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 385, ди-трет-бутил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)сукцината, підтверджували, використовуючи PX/MS.

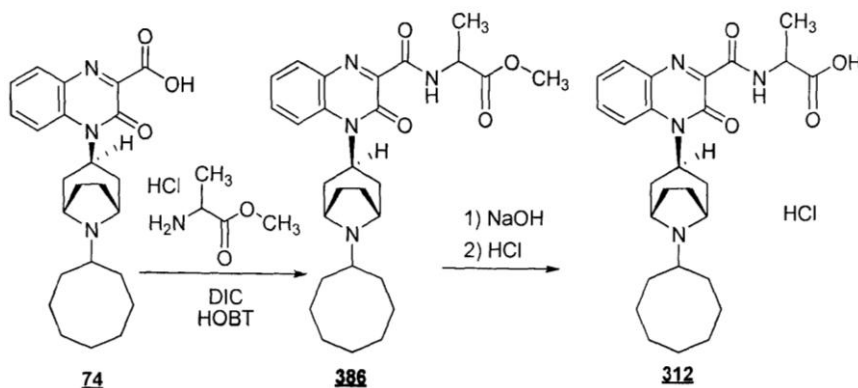
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 385: PX/MS: $m/z=637 [M+H]^+$ (Розр: 636).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 310 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 385 за допомогою методики подібної до методики одержання

заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 14%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 310, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)сукцинової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 310: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CD_3OD): 8,08 (д, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,82-7,98 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 1H), 5,51-5,64 (м, 0,8H), 5,32 (м, 0,2H), 5,05 (т, 1H, $J=4,8$ Гц), 4,30-4,38 (м, 2H), 2,98-3,16 (м, 3H), 1,46-2,83 (м, 22H); PX/MS: $m/z=525 [M+H]^+$ (Розр: 524).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 386 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 2-амінопропаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 38%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 386, метил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)пропаноату, підтверджували, використовуючи PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 386: PX/MS: $m/z=495 [M+H]^+$ (Розр: 494).

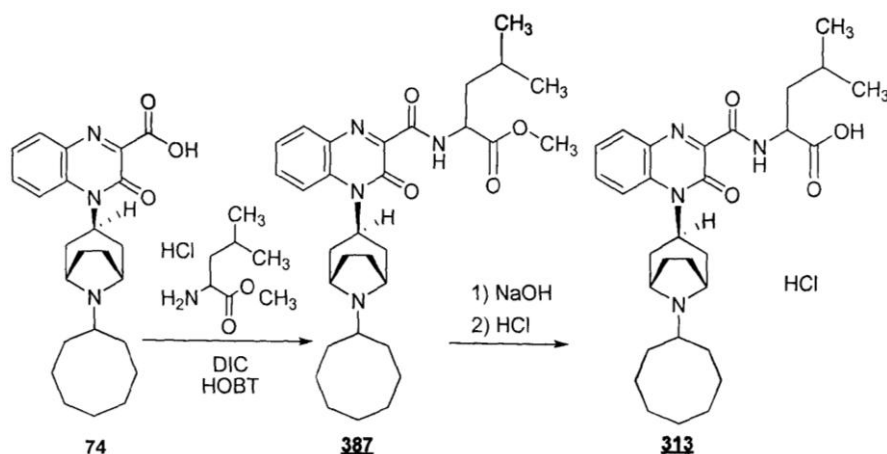
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 312 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 386 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 14%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 312, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-

азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)пропанової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 312: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 8,08-8,10 (м,

1H), 7,78-7,98 (м, 2H), 7,53-7,56 (м, 1H), 5,31-5,53 (м, 1H), 4,71-4,74 (м, 1H), 4,13-4,39 (м, 2H), 3,14-3,23 (м, 1H), 1,31-2,81 (м, 25H); РХ/МС: $m/z=481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 480).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 387 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 2-аміно-4-метилпентаноату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 90%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 387, метил 2-{4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-4-метилпентаноату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

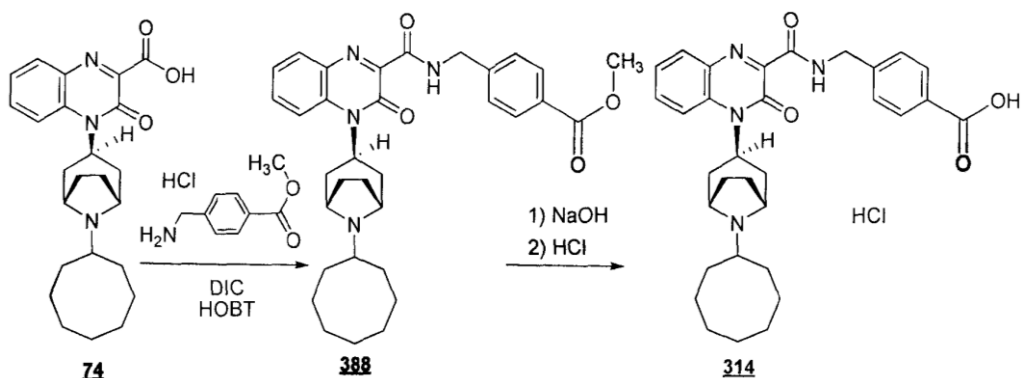
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 387. РХ/МС: $m/z=537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 536).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 313 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 387 за допо-

могою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 9%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 313, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-4-метилпентанової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 313: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,69-8,08 (м, 3H), 7,40-7,43 (м, 1H), 5,21-5,53 (м, 1H), 4,64-4,67 (м, 1H), 4,20-4,27 (м, 2H), 3,03-3,04 (м, 1H), 1,34-2,71 (м, 25H), 0,92 (д, 6H, $J=5,8$ Гц); РХ/МС: $m/z=523$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 522).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 388 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, гідрохлорид метил 4-(амінометил)бензоату (Sigma-Aldrich) і замість WSCI, DIC, (вихід 47%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 388, метил 4-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-

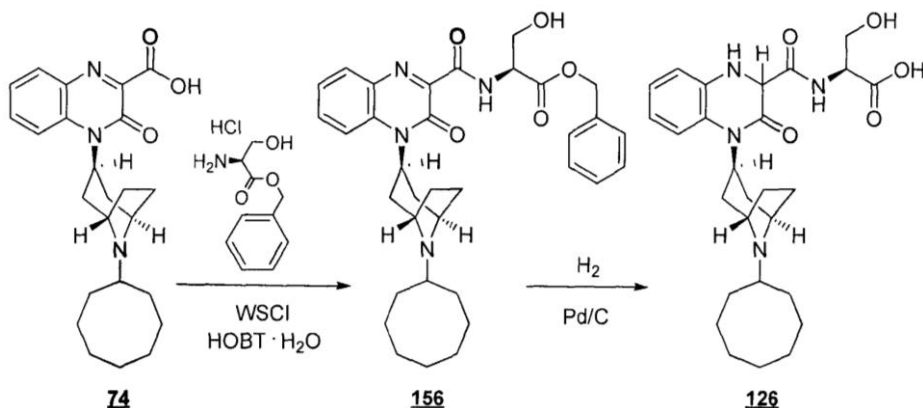
карбоксамідо)метил)бензоату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 388: РХ/МС: $m/z=557$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 556).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 314 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 388 за допомогою методики подібної до методики одержання

заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 314, 4-((4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)метил)бензойної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 156 одержували, використовуючи замість 4-метоксианіліну, бензиловий естер L-серину і замість WSCI, DIC, (вихід 95%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 156, (2S)-бензил 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-гідроксипропаноату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 156: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,47 (1H, м), 7,90 (1H, м), 7,66 (1H, м), 7,61 (1H, м), 7,47-7,33 (8H, м), 5,26 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 5,20 (2H, с), 3,89-3,64 (5H, с), 2,44-1,43 (22H, м).

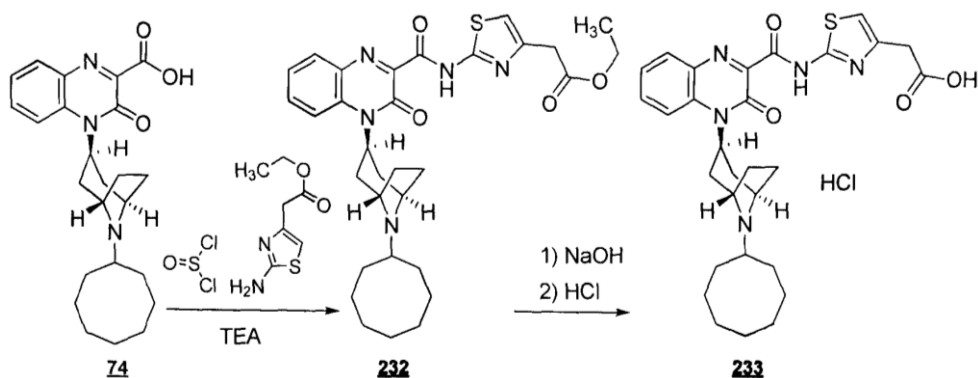
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 126 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 156 за допомогою методики подібної до кінцевої стадії Прикладу 18, за винятком 5.23 Приклад 23

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 314: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 8,02-8,06 (м, 3H), 7,79-7,89 (м, 2H), 7,50-7,58 (м, 3H), 5,63-5,67 (м, 0,8H), 5,32 (м, 0,2H), 4,77 (с, 2H), 4,36 (м, 2H), 3,14-3,16 (м, 1H), 1,30-2,82 (м, 22H); РХ/МС: $m/z=543$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 542).

ком того, що підкислення не проводили (вихід 84%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 126, (2S)-2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-3-гідроксипропаної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 126: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,94 (1H, т, $J=8,36$ Гц), 7,02 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 6,84 (2H, т, $J=6,34$ Гц), 6,72 (1H, тд, $J=8,36$, 3,72 Гц), 6,50 (1H, д, $J=15,21$ Гц), 4,83 (1H, с), 4,44 (1H, дд, $J=6,84$, 1,77 Гц), 4,08 (1H, дк, $J=16,22$, 4,06 Гц), 3,92 (2H, с), 3,69-3,61 (1H, м), 3,47 (1H, м), 2,71 (1H, с), 2,42 (1H, м), 2,18-1,39 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,27$ хв.): $m/z=499,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 498,6).



Тіонілхлорид (214 мкл, 0,293 ммоль) додавали до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 (120 мг, 293 ммоль), каталітичної кількості ДМФ (5 краплі) і CHCl_3 (2 мл) при темпе-

ратурі приблизно 25°C . Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. До суміші залишку і CHCl_3 (2 мл)

додавали етил 2-(2-амінотіазол-4-іл)ацетат (71,0 мг, 0,381 ммоль, Sigma-Aldrich). Реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 21 години, додавали 100 мкл TEA і реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом більше 24 годин. Суміш розподіляли між DCM і водою. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок потім хроматографували за допомогою препаративної ТШХ (елюювали, використовуючи суміш 10%:90% MeOH : DCM), одержуючи 84,5 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 232 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід 49,9%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 232, етил 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)тіазол-4-іл)ацетату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 232: РХ/МС: $m/z=578$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 577).

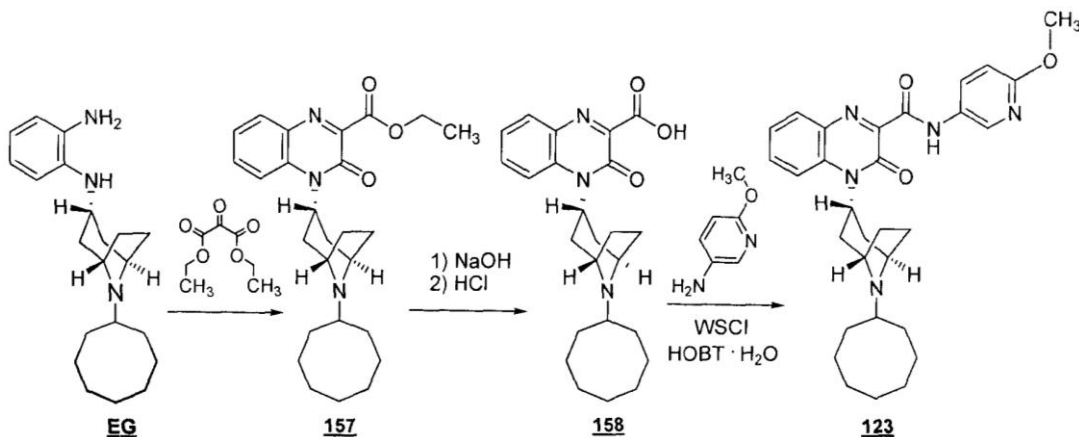
Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 233 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 232 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 37%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 233, 2-(2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)тіазол-4-іл)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 233: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 12,64-12,87 (1H, ш), 12,44 (1H, ш), 10,43 (1H, ш), 8,13 (1H, м), 7,97 (1H, дд, $J=1,0, 7,9$ Гц), 7,80-7,84 (1H, м), 7,50-7,53 (1H, м), 7,13 (1H, с), 6,02 (1H, м), 4,26 (2H, м), 3,66 (2H, с), 2,94 (2H, м), 2,60-2,67 (2H, м), 1,39-2,41 (20H, м); РХ/МС: $m/z=550$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 549).

5.24 Приклад 24

За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 21, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки ("екзо" ізомери) одержували із сполуки формули EG.



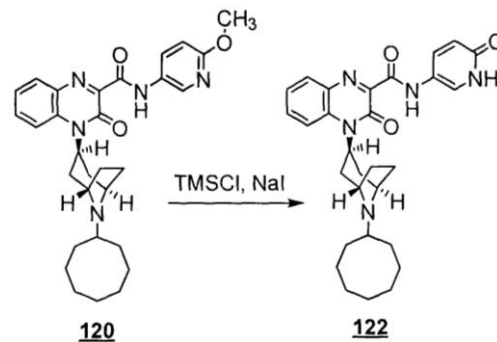
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 123 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 158 (4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти) (вихід 82%), яку одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 157 (етил 4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату), який одержували із сполуки формули EG.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 123, 4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 123: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 10,84 (1H, с), 8,45 (1H, д, $J=2,53$ Гц), 7,98 (3H, дт, $J=21,46, 8,24$ Гц), 7,76 (1H, с), 7,50 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=9,12$ Гц), 5,15 (1H, ш), 4,29 (2H, ш), 3,85

(3H, с), 2,85 (2H, ш), 2,33-1,48 (21H, м); РХ/МС (99%, $t_r=1,63$ хв.): $m/z=516,3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 515,7).

5.25 Приклад 25

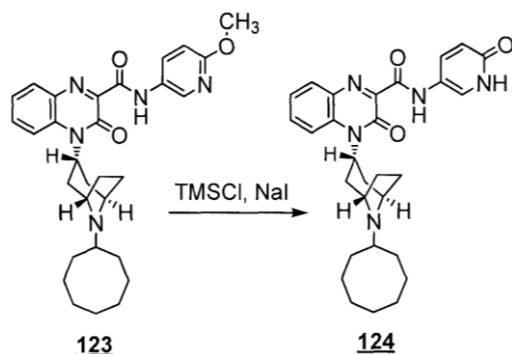


До суміші йодиду натрію (1,29 ммоль, Sigma-Aldrich) у ацетонітрилі (7 мл) додавали TMSCl (1,29 ммоль, Sigma-Aldrich) і суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв. Потім, до суміші додавали заміщену хіноксаліном

піперидинову сполуку 120 (133 мг, 0,26 ммоль) у ацетонітрилі (3 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали при перемішуванні при 80°C протягом 2,5 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C, реакційну суміш три рази екстрагували, використовуючи EtOAc/воду (по 30 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним розчином Na_2SO_3 (10 мл), насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Тверду речовину піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 97%:3% CHCl_3 :MeOH до 85%:15% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 38 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 122 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 30%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 122, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-N-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 122: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 11,44 (0,9H, c), 10,59 (1H, c), 9,73 (0,1H, c), 8,02-7,46 (6H, m), 6,41 (1H, d, $J=9,63$ Гц), 5,50 (1H, ш), 4,27 (0,5H, c), 3,65 (1,5H, c), 2,36-1,45 (23H, m); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,18$ хв.): $m/z=502,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 501,6).



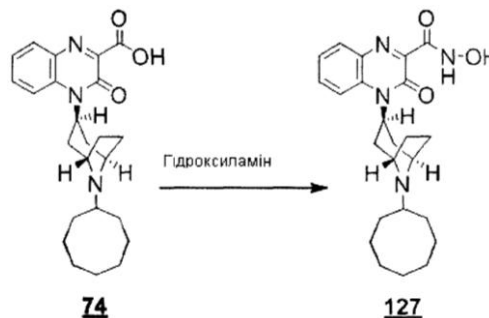
За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 122, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 124 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 123 (вихід 53%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 124, 4-((екзо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-N-(6-оксо-1,6-

дигідропіридин-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 124: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 11,45 (1H, c), 10,61 (1H, c), 7,96 (3H, m), 7,75 (1H, c), 7,50 (2H, m), 6,42 (1H, d, $J=9,63$ Гц), 5,13 (1H, ш), 4,27 (0,5H, ш), 3,59 (1,5H, ш), 2,72 (2H, m), 2,00-1,47 (21H, m); РХ/МС (96%, $t_{\text{r}}=1,02$ хв.): $m/z=502,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 501,6).

5.26 Приклад 26

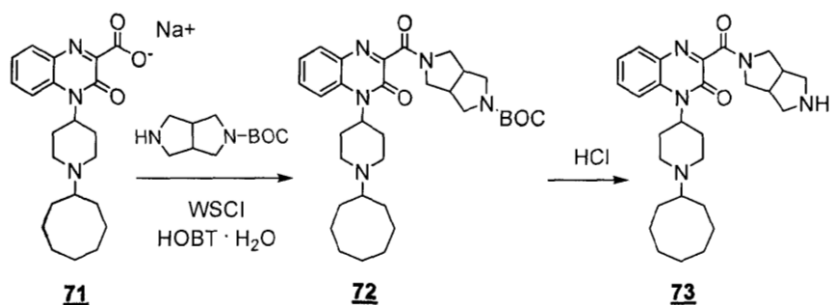


До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 (100 мг, 0,23 ммоль) у етанолі (3 мл) додавали краплями при температурі приблизно 25°C 50% водний розчин гідроксиламіну (1 мл, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 4 годин. Утворювався жовтий осад. До осаду, який потім збирали за допомогою фільтрації, додавали діетиловий етер (20 мл), двічі промивали, використовуючи діетиловий етер (по 5 мл для кожного промивання), і сушили при зниженому тиску при температурі приблизно 25°C протягом 12 годин, одержуючи 49 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 127 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід 51%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 127, 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 127: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 8,02 (1H, d, $J=8,11$ Гц), 7,78 (2H, t, $J=6,59$ Гц), 7,51-7,47 (1H, m), 5,44 (1H, c), 4,13 (2H, c), 2,95 (1H, c), 2,66-2,58 (2H, m), 2,33 (6H, m), 2,02-1,47 (15H, m); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,05$ хв.): $m/z=425,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 424,5).

5.27 Приклад 27

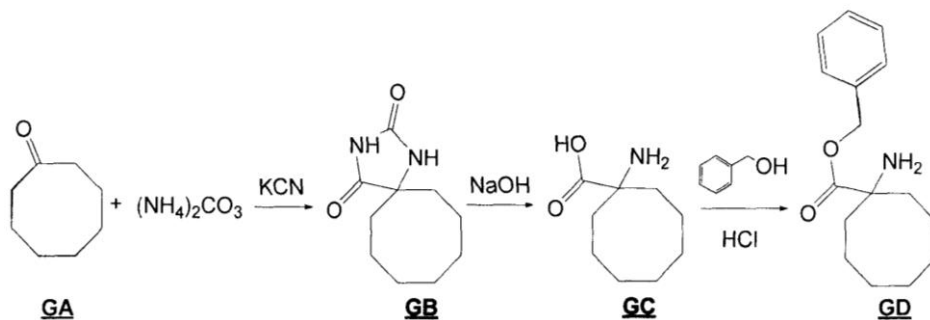


За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 120 із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 у Прикладі 21, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 72 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 71 (вихід 70%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 72, трет-бутил 5-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 72: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,93 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,68 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,42 (1H, т, $J=8$ Гц), 4,75 (1H, ш), 3,69 (1H, с), 3,55-2,42 (16H, м), 1,71-1,40 (16H, м), 1,39 (9H, с); РХ/МС: $m/z=578,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 577,8).

5.28 Приклад 28



До суміші циклооктанону (GA, 17 г, 135 ммоль, Sigma-Aldrich) у етанолі (200 мл) і води (200 мл) додавали KCN (17,5 г, 269 ммоль, Sigma-Aldrich), з наступним додаванням карбонату амонію $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3]$ (51,8 г, 539 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи осад твердої речовини білого кольору, який фільтрували, збирали і сушили протягом 16 годин, одержуючи 15,9 г сполуки формули GB, 1,3-діазаспіро[4,7]додекан-2,4-діону (вихід 73%).

Суміш сполуки формули GB (15,9 г, 81 ммоль) у 2N NaOH кип'ятили із зворотним холодильником протягом 96 годин. Реакційну суміш

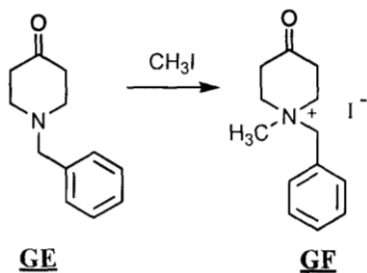
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 73 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 72 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7 (вихід 72%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 73, 1-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-(октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)хіноксалін-2(1H)-ону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

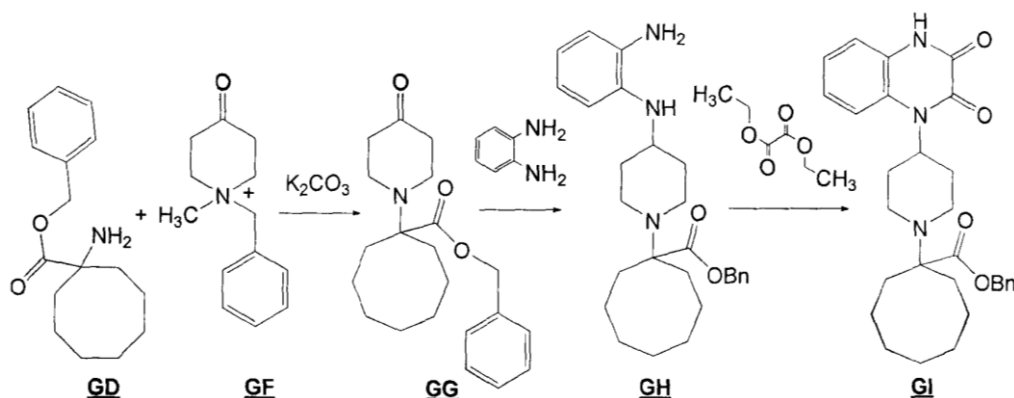
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 73: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 7,93 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=4$ Гц), 7,68 (1H, т, $J=4$ Гц), 7,42 (1H, т, $J=8$ Гц), 4,72 (1H, ш), 3,70 (1H, м), 3,48 (1H, м), 3,38 (1H, м), 3,09 (1H, м), 2,92-2,38 (13H, м), 1,73-1,43 (17H, м); РХ/МС: $m/z=478,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 477,6).

нейтралізували шляхом додавання 2N HCl, одержуючи білий осад твердої речовини, який фільтрували і збирали, одержуючи сполуку формули GC, 1-аміноциклооктанкарбонову кислоту. Сполуку формули GC розчиняли у гарячому фенолметанолі (тобто, фенолметанолі), потім додавали концентровану HCl. Одержану реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після нейтралізації реакційної суміші з використанням 2N NaOH, одержану суміш три рази екстрагували сумішшю 4:1 CHCl_3 :MeOH. Органічні частини об'єднували, промивали водою, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 920 мг сполуки формули GD, бензил 1-

аміноциклооктанкарбоксилату (вихід 6% за дві стадії).



Сполуку формули GF одержували за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули DB у Прикладі 13, за винятком того, що замість тропінону використовували 1-бензилпіперидин-4-он (GE, Sigma-Aldrich), і замість диметилсульфату використовували метилйодид.



При температурі 90°C, суміш сполуки формули GF (10 ммоль), MeOH (6 мл) і води (20 мл) додавали краплями до суміші сполуки формули GD (10 ммоль), K₂CO₃ (1 ммоль), MeOH (10 мл) і води (4 мл) протягом 20 хв. Одержану реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 48 годин. Після концентрування при зниженому тиску, суміш три рази екстрагували, використовуючи EtOAc і воду. Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Одержане масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 10%:90% EtOAc:н-гексан до 50%:50% EtOAc:н-гексан, одержуючи сполуку формули GG, бензил 1-(4-оксопіперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилат.

До суміші сполуки формули GG (12,8 ммоль) і 1,2-фенілендіаміну (3 г, 27,8 ммоль) у 100 мл CH₂Cl₂ додавали триацетоксиборогідрид натрію (50 ммоль) при температурі приблизно 25°C. Потім, додавали 3 мл оцтової кислоти. Одержану суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом приблизно 16 годин. Додавали MeOH (2 мл) і воду (25 мл) і суміш нейтралізували, використовуючи 28% водний аміак для коригування показника pH до приблизно 8. Органічну частину відокремлювали, промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), концентрували при зниженому тиску і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі елюючи,

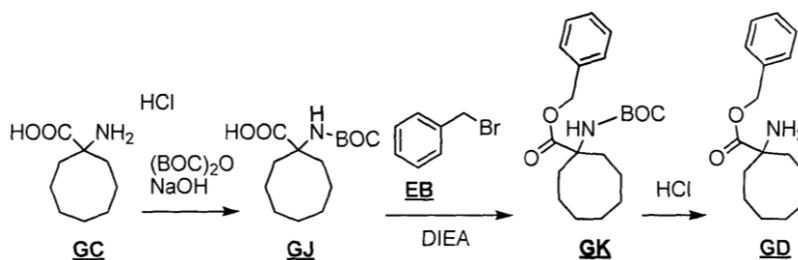
використовуючи 10:1:1 EtOAc:MeOH:TEA, одержуючи сполуку формули GH, бензил 1-(4-(2-амінофеніламіно)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилат.

Суміш сполуки формули GH у 20 мл діетилоксалату (Sigma-Aldrich) нагрівали при 140°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C, реакційну суміш розбавляли, використовуючи EtOAc, промивали, використовуючи 2N водну NaOH (30 мл), промивали насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), концентрували при зниженому тиску і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі елюючи, використовуючи суміш 5:5:0,5:0,5 EtOAc:гексан:MeOH:TEA, одержуючи сполуку формули GI.

Ідентичність сполуки формули GI, бензил 1-(4-(2,3-діоксо-3,4-дигідрокіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Сполука GI: ¹H ЯМР: δ_H (300 МГц, DMSO-d₆): 11,51 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,41-7,33 (5H, м), 7,24-7,17 (3H, м), 5,17 (2H, с), 4,58 (1H, ш), 3,24 (2H, д, J=11,1 Гц), 2,76 (2H, д, J=9,3 Гц), 2,33 (2H, т, J=10,8 Гц), 2,01-1,47 (16H, м); РХ/МС (100%, t_r=1,87 хв.): m/z=490,2 [M+H]⁺ (Розр: 489,3).

Альтернативно, сполуку формули C3D одержували наступним чином.



До суміші гідрохлориду сполуки формули GC (414 мг, 2,00 ммоль), водної 1N NaOH (4 мл, 4,00 ммоль) і діоксану (4 мл) при температурі приблизно 25°C додавали $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0,51 мл, 2,2 ммоль). Після додавання, реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при температурі приблизно 25°C. Суміш гасили шляхом виливання її у водну 1N HCl і екстрагували, використовуючи CHCl_3 . Органічну частину сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину білого кольору. Тверду речовину розтирали з ізо-пропіловим етером і збирали, одержуючи 221 мг сполуки формули GJ у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 41%).

Ідентичність сполуки формули GJ, 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклооктанкарбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GJ: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 12,01 (1H, c), 6,90 (1H, c), 1,89-1,45 (14H, м), 1,35 (9H, c).

До суміші сполуки формули GJ (215 мг, 0,792 ммоль) у ДМФ (1 мл) при температурі приблизно 25°C додавали сполуку формули EB (0,103 ммоль, 0,871 ммоль) і DIEA (0,166 мл, 0,950 ммоль). Після додавання, реакційну суміш пере-

мішували протягом 20 годин при температурі приблизно 25°C. Суміш гасили шляхом її виливання у воду. Утворювався білий осад. Осад збирали, промивали розбавленим водним NaHCO_3 і промивали водою, одержуючи 240 мг сполуки формули GK у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 84%).

Ідентичність сполуки формули GK, бензил 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклооктанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

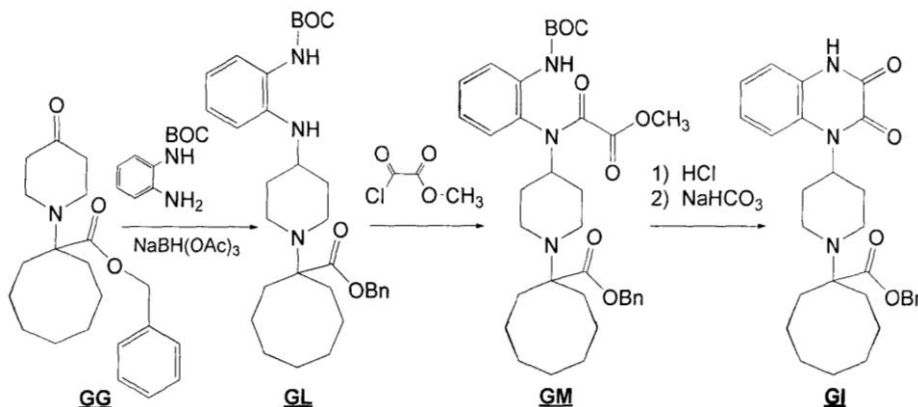
Сполука GK: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,37-7,34 (5H, м), 5,16 (2H, c), 4,69 (1H, c), 2,08-2,04 (4H, м), 1,57 (10H, д, $J=8,06$ Гц), 1,43 (9H, c).

Сполуку формули GD одержували із сполуки формули GK за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7 (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули GD підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GD: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,40-7,34 (5H, м), 5,21 (2H, c), 2,06-1,71 (14H, м).

Альтернативно, сполуку формули GI одержували наступним чином.



Сполуку формули GG одержували із сполук формули GD і GF за допомогою методики подібної до описаної вище (вихід 38%).

Ідентичність сполуки формули GG підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GG: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,38-7,36 (5H, м), 5,14 (2H, c), 2,92 (4H, т, $J=5,62$ Гц), 2,39 (4H, т, $J=5,79$ Гц), 2,00-1,59 (14H, м).

Сполуку формули GL одержували із сполуки формули GG за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули AB у Прикладі 1 за винятком того, що замість 1,2-

фенілендіаміну, використовували трет-бутил 2-амінофенілкарбамат (Sigma-Aldrich), (вихід 95%).

Ідентичність сполуки формули GL, бензил 1-(4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)феніламіно)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GL: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,46-7,37 (5H, м), 7,07 (2H, дд, $J=12,51$, 6,13 Гц), 6,78-6,71 (2H, м), 6,10 (1H, c), 5,16 (3H, c), 3,58 (1H, дд, $J=9,65$, 4,95 Гц), 3,19-2,90 (4H, м), 2,41-1,34 (18H, м), 2,41 (9H, c).

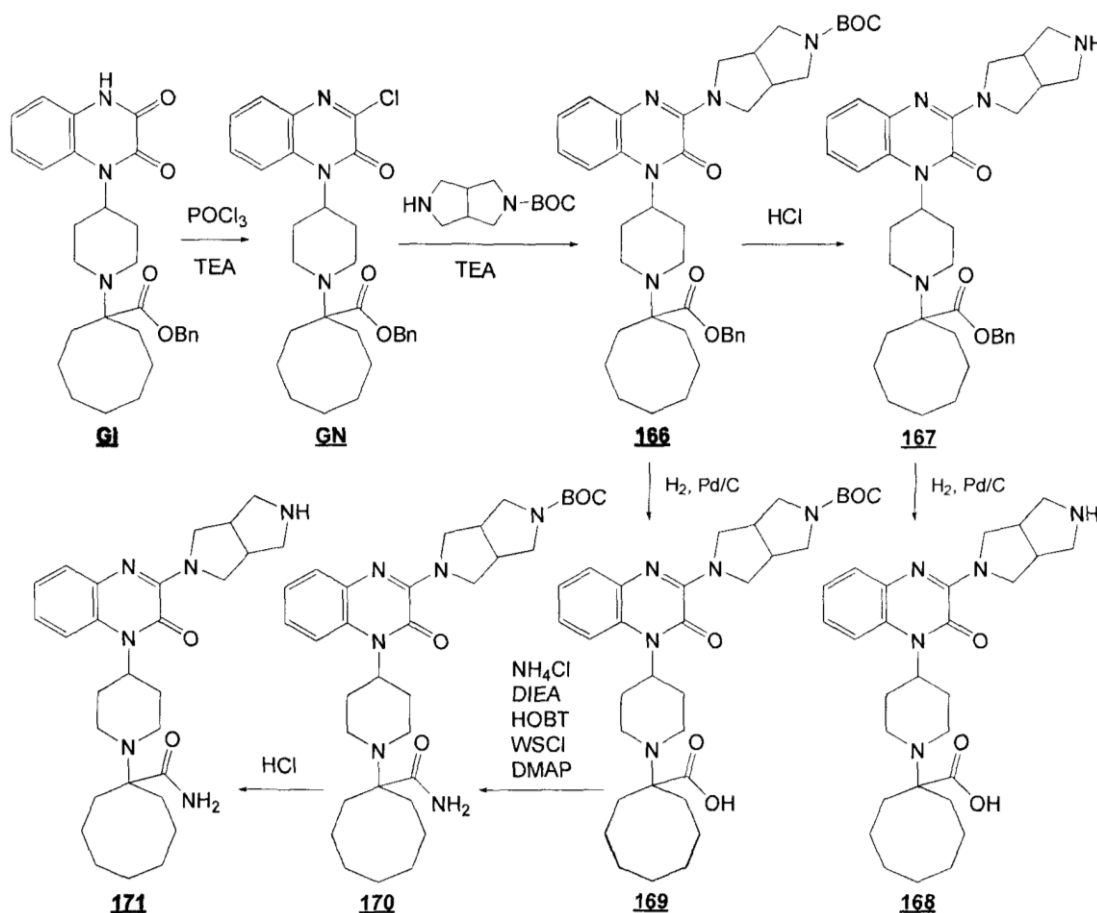
Сполуку формули GM одержували із сполуки формули GL і метил 2-хлор-2-оксоацетату за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули CF у Прикладі 6 (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули GM, бензил 1-(4-(N-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)феніл)-2-метокси-2-оксоацетамідо)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GM: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,98 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,42-7,32 (5H, м), 7,06-7,04 (2H, м), 6,68 (1H, с), 5,10 (2H, с), 4,35 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,02 (2H, т, $J=10,8$ Гц), 2,90 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 2,35 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 2,24 (2H, т, $J=12,0$ Гц), 1,87-1,78 (6H, м), 1,51-1,27 (19H, м).

До сполуки формули GM (553 мг, 0,89 ммоль) додавали 4N HCl у EtOAc (5,5 мл) при 0°C . Потім, реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі приблизно 25°C . Утворювався білий осад. Додавали насичений водний NaHCO_3 ($\text{pH} > 8$) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі приблизно 25°C . Потім, суміш двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 (по 50 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали водою, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи безбарвну аморфну тверду речовину. Тверду речовину перекристалізовували із суміші діетилового етеру і ізо-пропілового етеру, одержуючи 333 мг сполуки формули GI у вигляді білого порошку (вихід 76%).

5.29 Приклад 29



За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 3, сполуку формули GN одержували із сполуки формули GL (вихід 92%), потім заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 166 одержували із трет-бутилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату і сполуки формули GN (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули GN, бензил 1-(4-(3-хлор-2-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука GN: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 7,81 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,59-7,56 (2H, м), 7,39-7,35 (6H, м), 5,16 (2H, с), 4,83 (1H, ш), 3,49 (3H, с), 3,25 (2H, д, $J=11,7$ Гц), 2,91 (2H, м), 2,34 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 2,00-1,47 (16H, м).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 166, трет-бутил 5-(4-(1-(1-(бензилоксикарбоніл)циклооктил)піперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 166: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,51-7,38 (7H, м), 7,18-7,15 (2H, м), 5,16 (2H, с), 4,45 (1H, ш), 4,00 (2H, ш), 3,71 (2H, ш), 3,50 (2H, ш), 3,24 (2H, д, $J=11,1$ Гц), 2,76 (2H, д, $J=9,3$ Гц), 2,33 (2H, т, $J=10,8$ Гц), 2,01-1,47 (16H, м).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 167, бензил 1-(4-(3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-2-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксилат, одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 166 (вихід 90%), потім за допомогою методики подібної до методики видалення бензилової групи у Прикладі 18, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 168 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 167 (вихід 27%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 168, 1-(4-(3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-2-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 168: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$): 7,53 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 7,34 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,23 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 4,38 (5H, ш), 3,57 (4H, д, $J=5,7$ Гц), 3,35-3,22 (6H, м), 3,07-2,99 (2H, м), 2,23-2,00 (6H, м), 1,54 (6H, ш), 1,24 (4H, ш); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=0,83$ хв.): $m/z=494,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 493,3).

За допомогою методики подібної до методики видалення бензилової групи у Прикладі 18, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 169 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 166 (вихід 81%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 169, 1-(4-(3-(5-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-2-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 169: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CD_3OD): 7,55-7,48 (2H, м), 7,23-7,19 (2H, м), 4,16 (2H, ш), 3,90 (2H, ш), 3,68-3,62 (4H, м), 3,30-3,22 (4H, м), 2,98 (2H, ш), 2,24-2,00 (6H, м), 1,74-1,47 (21H, м).

При температурі приблизно 25°C, реакційну суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 169 (150 мг, 0,25 ммоль, 1 екв.), NH_4Cl (16 мг, 0,30 ммоль, 1,2 екв.), DIEA (51 мкл, 0,30

ммоль, 1,2 екв.), НОВТ (38 мг, 0,28 ммоль, 1,1 екв., Acros Organics), WSCI (54 мг, 0,28 ммоль, 1,1 екв., Sigma-Aldrich) і DMAP (5,6 мг, 0,05 ммоль, 0,2 екв.) у ДМФ (3 мл) перемішували протягом 48 годин. Потім, суміш виливали у воду (20 мл) і двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 (по 30 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним NaHCO_3 , промивали водою, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду аморфну речовину блідо-жовтого кольору. Тверду речовину піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 100%:0% CHCl_3 :MeOH до 97%:3% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 40 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 170 у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (вихід 27%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 170, трет-бутил 5-(4-(1-(1-крбамоїлциклооктил)піперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

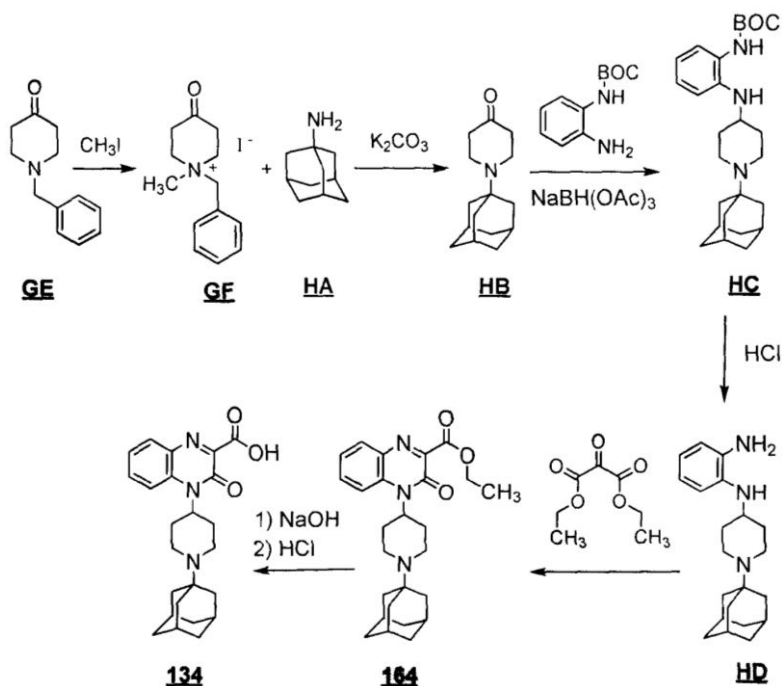
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 170: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,71 (1H, ш), 7,35-7,32 (1H, м), 7,16-7,12 (2H, м), 6,96 (1H, м), 3,99 (2H, ш), 3,73 (1H, ш), 3,50 (2H, ш), 3,18-3,15 (2H, м), 2,99-2,89 (2H, м), 2,68-2,65 (2H, м), 2,38-2,31 (2H, м), 1,96-1,39 (28H, м).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 171 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 170 (вихід 41%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 171, 1-(4-(3-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)-2-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-1(2H)-іл)піперидин-1-іл)циклооктанкарбоксаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 171: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,70 (1H, ш), 7,36-7,33 (1H, м), 7,16-7,13 (3H, м), 6,96 (1H, с), 4,65 (1H, ш), 3,99 (2H, ш), 3,50 (2H, ш), 3,02-2,96 (4H, м), 2,80-2,66 (6H, м), 2,34 (2H, т, $J=11,4$ Гц), 2,00-1,95 (2H, м), 1,83-1,78 (2H, м), 1,62-1,39 (12H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=0,78$ хв.): $m/z=493,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 492,7).

5.30 Приклад 30



При температурі приблизно 25°C, до суміші сполуки формули HA (1-адамантиламіну, 5,02 г, 33,2 ммоль), етанолу (12 мл) і води (12 мл) додавали K_2CO_3 (228 мг, 1,65 ммоль, 0,1 екв.). Потім, додавали суміш сполуки формули GF (5,47 г, 16,5 ммоль), етанолу (13 мл) і води (13 мл). Одержану реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім, суміш виливали у воду і екстрагували, використовуючи EtOAc. Органічну частину сушили (Na_2SO_4), потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 97%:3% $CHCl_3$:MeOH, одержуючи 1,97 г сполуки формули HB у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 51%).

Ідентичність сполуки формули HB, 1-адамantan-1-іл-піперидин-4-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР.

Сполука HB: 1H ЯМР: δ_H (300 МГц, $CDCl_3$): 2,96 (4H, c), 2,46 (4H, c), 2,14 (3H, c), 1,79-1,62 (14H, m).

Сполуку формули HC одержували за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули AB у Прикладі 1, за винятком того, що замість 1,2-фенілендіаміну, використовували трет-бутил 2-амінофенілкарбамат, (вихід 60%).

Ідентичність сполуки формули HC, трет-бутилового естеру [2-(1-адамantan-1-іл-піперидин-4-іл-аміно)феніл]карбамінової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука HC: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 8,32 (1H, c), 7,13 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 6,96-6,92 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 6,54-6,50 (1H, m), 4,52 (1H, d, $J=7,1$ Гц), 3,18 (1H, dd, $J=7,35, 3,30$ Гц),

2,99 (2H, d, $J=11,15$ Гц), 2,25 (2H, t, $J=10,14$ Гц), 2,03 (3H, c), 1,91 (2H, d, $J=11,66$ Гц), 1,65-1,54 (12H, m), 1,43 (9H, c), 1,30 (2H, k, $J=9,97$ Гц); РХ/МС: $m/z=426 [M+H]^+$ (Розр: 425,3).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, сполуку формули HD одержували із сполуки формули HC (вихід >98%).

Ідентичність сполуки формули HD, N-(1-адамantan-1-іл-піперидин-4-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука HD: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 6,54-6,35 (4H, m), 4,45 (2H, c), 4,05 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 3,10 (3H, m), 2,20 (2H, c), 2,04 (3H, c), 1,93 (2H, d, $J=10,65$ Гц), 1,60 (12H, m), 1,31 (2H, ш); РХ/МС: $m/z=325,8 [M+H]^+$ (Розр: 325,3).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 120 із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 у Прикладі 21, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 164 одержували із сполуки формули HD (вихід 20%).

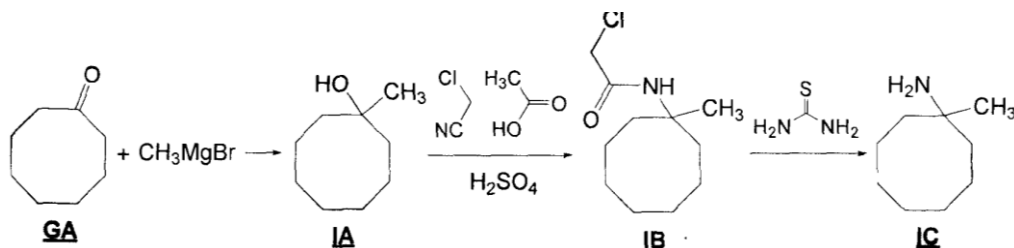
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 164, етилового естеру 4-(1-адамantan-1-іл)-піперидин-4-іл-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 164: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 7,90 (2H, m), 7,76-7,71 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J=7,6$ Гц), 4,73 (1H, ш), 4,37 (2H, k, $J=7,1$ Гц), 3,25 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=10,9$ Гц), 2,06 (3H, c), 1,69-1,57 (14H, m), 1,32 (3H, t, $J=7,1$ Гц); РХ/МС: $m/z=435,9 [M+H]^+$ (Розр: 435,3).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 134 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 164 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 91%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 134, 4-(1-адамантан-1-іл-піперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідро-хіноксалін-2-

5.31 Приклад 31



В атмосфері азоту, до суміші сполуки формули GA (28 г, 222 ммоль) і Et₂O (500 мл) при температурі -40°C додавали метилмагнійбромід (89 мл, 266 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, під час яких її температура підвищувалася від -40°C до 0°C, потім перемішували додаткових 1,5 години, під час яких її температура підвищувалася від 0°C до приблизно 25°C. Потім, додавали насичений водний NH₄Cl, суміш нейтралізували, використовуючи 2N водну HCl, доводячи показник pH до значень, що знаходяться в інтервалі 5-6, і суміш 3 рази екстрагували, використовуючи Et₂O (по 400 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи сполуку формули IA, 1-метилциклооктанол, у вигляді безбарвного масла. До суміші сполуки формули IA (26 г, 183 ммоль) і 2-хлорацетонітрилу (23,20 мл, 365 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали оцтову кислоту (29,3 мл, 512 ммоль) і одержану реакційну суміш охолоджували до температури в інтервалі від 0°C до 3°C. Додавали краплями H₂SO₄ (29,2 мл, 548 ммоль) протягом 1 години, так, що підтримували температуру нижче 10°C. Потім, реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 1,5 годин. Після гасіння водою з льодом (400 мл), суміш нейтралізували, використовуючи 30% водний розчин NaOH, доводячи показник pH до значень, що знаходяться в інтервалі 7-8; утворювався білий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, двічі промивали водою (по 100 мл для кожного промивання) і сушили при зниженому тиску при 60°C протягом 6 годин, одержуючи 27 г сполуки формули IB (вихід 56%).

Ідентичність сполуки формули IB, 2-хлор-N-(1-метилциклооктил)ацетаміду, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

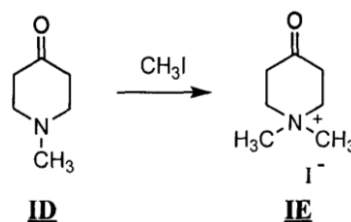
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 134: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 8,11 (1H, ш), 7,70 (1H, дд, J=8,11, 1,52 Гц), 7,51 (1H, т, J=7,35 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,15 (1H, ш), 3,67 (2H, с), 3,19-3,02 (6H, м), 2,17 (3H, с), 1,92 (7H, м), 1,65 (6H, с); РХ/МС (100%, t_r=1,33 хв.): m/z=408,3 [M+H]⁺ (Розр: 407,5).

Сполука IB: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 6,28 (1H, с), 3,95 (2H, с), 2,05-2,00 (2H, м), 1,72 (2H, тд, J=10,01, 4,06 Гц), 1,57 (11,2H, м), 1,41 (3H, с).

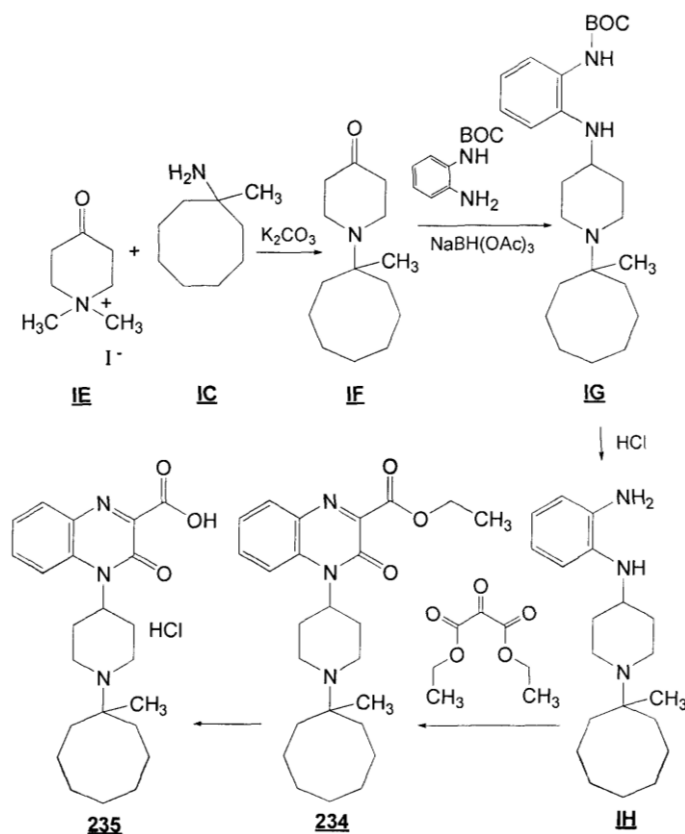
В атмосфері азоту, до суміші сполуки формули IB (27 г, 124 ммоль) і етанолу (240 мл) при температурі приблизно 25°C додавали тиосечовину (11,30 г, 148 ммоль, Sigma-Aldrich) і оцтову кислоту (45 мл). Одержану реакційну суміш нагрівали до 110°C і перемішували протягом 7 годин. Після охолодження суміші до температури приблизно 25°C і гасіння водою (700 мл), білий осад, що утворився, відфільтровували. Фільтрат нейтралізували, використовуючи 30% водний розчин NaOH, його показник pH доводили до pH14, двічі промивали, використовуючи суміш н-гексан:H₂O (по 400 мл для кожного промивання), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 17 г сполуки формули IC у вигляді блідо-жовтого масла (вихід 97%).

Ідентичність сполуки формули IC, 1-метилциклооктаноаміну, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР.

Сполука IC: ¹H ЯМР: δ_H (300 МГц, CDCl₃): 1,58-1,47 (14H, м), 1,26-1,21 (2H, м), 1,07 (3H, с).



Сполуку формули IE одержували за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули DB у Прикладі 13, за винятком того, що замість тропінону, використовували 1-метилпіперидин-4-он (ID, Sigma-Aldrich) і замість диметилсульфату, використовували метилйодид.



За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 30, одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 234, за винятком того, що замість сполуки формули GF, використовували сполуку формули IE і замість сполуки формули HA, використовували сполуку формули IC.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 234, етил 4-(1-(1-метилциклооктил)піперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

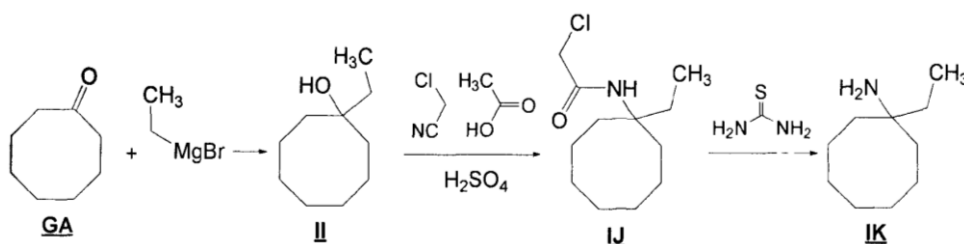
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 234: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,93 (1H, дд, $J=8,11, 1,01$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=4,56$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=11,66, 4,06$ Гц), 7,36 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 4,90 (1H, ш), 4,50 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,15 (2H, д, $J=11,66$ Гц), 2,78 (2H, дд, $J=5,07, 3,55$ Гц), 2,23 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 1,86-1,24 (20H, м), 0,84 (3H, д, $J=10,65$ Гц); РХ/МС: $m/z=426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 425).

При температурі приблизно 25°C , до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 234 (188 мг, 0,442 ммоль) і етанолу (8 мл) додавали 2N водну NaOH (0,663 мл, 1,325 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 45 хв. Потім, суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок розбавляли водою, нейтралізували 2N водною HCl (0,663 мл)

і екстрагували, використовуючи $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$, одержуючи емульсію, яку концентрували при зниженому тиску, одержуючи другий залишок. Другий залишок розбавляли CHCl_3 , сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину блідо-жовтого кольору. Тверду речовину промивали, використовуючи суміш 1:1 $\text{EtOAc}:\text{Et}_2\text{O}$, фільтрували і сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 12 годин, одержуючи третій залишок. Третій залишок розбавляли 2N водною HCl (2 мл), нагрівали, піддавали дії ультразвуку і концентрували при зниженому тиску, одержуючи масло. Масло сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 12 годин, одержуючи гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 235 у вигляді твердої аморфної речовини жовтого кольору.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 235, 4-(1-(1-метилциклооктил)піперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

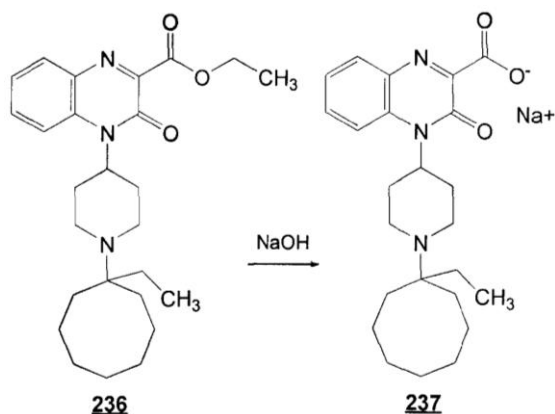
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 235: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 8,28 (1H, ш), 7,84 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,44 (1H, с), 5,32 (1H, с), 3,63 (4H, д, $J=2,53$ Гц), 2,14-1,36 (21H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,40$ хв.): $m/z=398$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 397).



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, сполуку формули IK одержували із сполуки формули GA, за винятком того, що замість метилмагнійброміду, використовували етилмагнійбромід (Sigma-Aldrich), (вихід 20%).

Ідентичність сполуки формули IK, 1-етилциклооктанаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука IK: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,63-1,34 (16H, м), 1,10 (2H, с), 0,86 (3H, т, $J=7,6$ Гц).



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 236 одержували із сполуки формули IE, за винятком того, що замість сполуки формули IC, використовували сполуку формули IK.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 236, етил 4-(1-(1-етилциклооктил)пiпeридин-4-ил)-3-оксо-3,4-

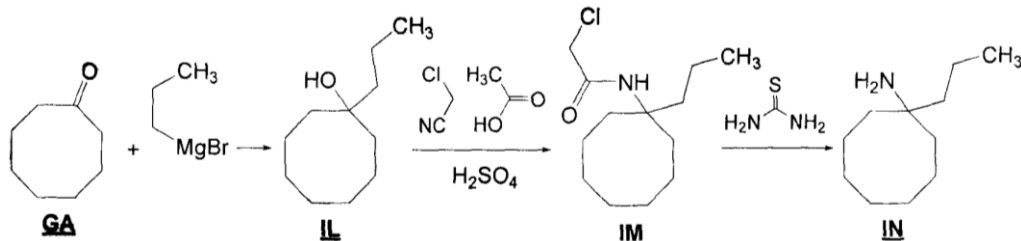
дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 236: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,93 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=1,01$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=7,86, 6,84$ Гц), 7,35 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 4,94 (1H, ш), 4,50 (2H, ддд, $J=14,19, 7,10, 1,52$ Гц), 3,15 (2H, д, $J=10,65$ Гц), 2,71 (2H, ш), 2,34 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 1,83-1,39 (18H, м), 0,86 (3H, т, $J=7,35$ Гц); РХ/МС: $m/z=440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 439).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 236 (100 мг, 0,227 ммоль) і етанолу (2 мл) додавали 2N водну NaOH (0,114 мл, 0,227 ммоль) при 25°C . Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 2 годин. Після концентрування при зниженому тиску, одержану тверду речовину розтирали з Et_2O , фільтрували і сушили при зниженому тиску при 80°C , одержуючи 98 мг натрієвої солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 237 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 237, 4-(1-(1-етилциклооктил)пiпeридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

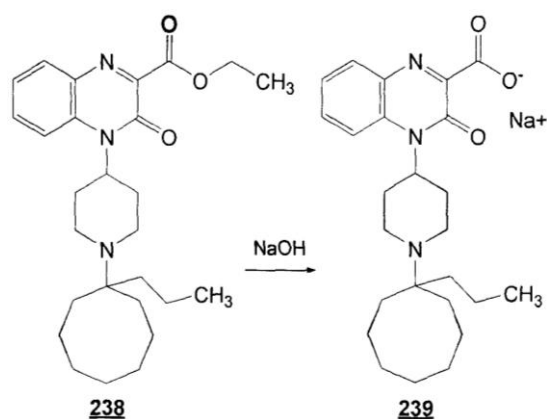
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 237: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,82 (2H, дд, $J=28,13, 7,86$ Гц), 7,58 (1H, дд, $J=8,36, 7,35$ Гц), 7,34 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 3,19 (2H, д, $J=10,65$ Гц), 2,80 (2H, д, $J=10,65$ Гц), 2,40 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 1,89-1,46 (18H, м), 0,89 (3H, т, $J=7,35$ Гц); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,57$ хв.): $m/z=411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 410).



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, сполуку формули IN одержували із сполуки формули GA, за винятком того, що замість метилмагнійброміду, використовували пропилмагнійбромід (Sigma-Aldrich), (вихід 26%).

Ідентичність сполуки формули IN, 1-пропілциклооктанаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука IN: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,63-1,19 (20H, м), 0,92 (3H, т, $J=5,83$ Гц).



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 238 одержували із сполуки формули ІЕ, за винятком того, що замість сполуки формули ІС, використовували сполуку формули ІН.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 238, етил 3-оксо-4-(1-(1-пропілциклооктил)піперидин-4-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

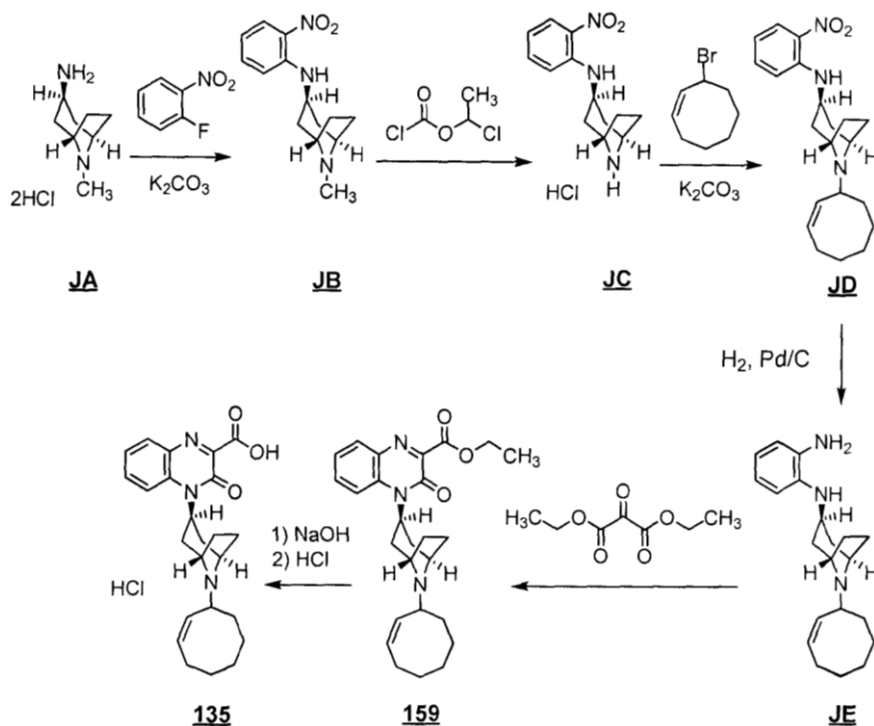
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 238: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,93 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,75 (1H, дд, $J=3,80, 1,77$ Гц), 7,63-7,59 (1H, м), 7,35 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 4,93 (1H, ш), 4,53-4,48 (2H, м), 3,54 (1H, ш), 3,14 (2H, д, $J=11,15$ Гц), 2,73 (2H, ддд, $J=18,38, 11,03, 3,93$ Гц), 2,33 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 1,80-1,24 (20H, м), 0,91 (3H, д, $J=12,67$ Гц); РХ/МС: $m/z=454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 453).

За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, одержували натрієву сіль заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 239 із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 238 (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 239, 3-оксо-4-(1-(1-пропілциклооктил)піперидин-4-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 239: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CD_3OD): 7,86-7,77 (2H, м), 7,60-7,56 (1H, м), 7,34 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 3,18 (2H, д, $J=11,15$ Гц), 2,79 (2H, д, $J=9,63$ Гц), 2,39 (2H, т, $J=11,41$ Гц), 1,90-1,29 (20H, м), 0,91 (3H, т, $J=5,83$ Гц); РХ/МС (96%, $t_{\text{r}}=1,82$ хв.): $m/z=425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 424).

5.32 Приклад 32



Сполуку формули JA, (ендо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-амін, одержували за допомогою способу, відомому спеціалістам цієї галузі, наприклад, M. Allegretti et al., *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002). До суміші дигідрохлориду сполуки формули JA (4,69 г, 22 ммоль) і 1-фтор-2-нітробензолу (3,10 г, 22 ммоль, Sigma-Aldrich) у ТГФ (30 мл) і води (10 мл) додавали

K_2CO_3 (9,12 г, 66 ммоль). Одержану реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 15 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C і гасіння водою (50 мл), суміш двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 . Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок піддавали хроматографії, ви-

користовуючи аміно-силікагелеву колонку елюювали, використовуючи градієнт суміші від 30%:70% EtOAc:н-гексан до 100%:0% EtOAc:н-гексан, одержуючи 5,5 г сполуки формули JB у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід 93%).

Ідентичність сполуки формули JB, (ендо)-8-метил-N-(2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука JB. ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 8,68 (1H, д, J=6,1 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,4, 7,4 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,61 (1H, дд, J=8,4, 7,4 Гц), 3,81 (1H, к, J=6,8 Гц), 3,19 (2H, с), 2,30-2,27 (5H, м), 2,15-2,10 (2H, м), 1,96-1,94 (2H, м), 1,81 (2H, д, J=14,7 Гц).

Після охолодження суміші сполуки формули JB (5,49 г, 20,4 ммоль) і CHCl_3 (55 мл) до температури 0°C , додавали 1-хлоретил хлорформіат (3,3 мл, 30,6 ммоль, Sigma-Aldrich) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C , суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок змішували з MeOH (55 мл) з утворенням другої реакційної суміші, яку кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C , суміш розбавляли, використовуючи EtOAc (100 мл) і потім охолоджували до 0°C з утворенням осаду. Осад фільтрували, промивали EtOAc і сушили при 45°C при зниженому тиску, одержуючи 4,66 г гідрохлориду сполуки формули JC у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 81%).

Ідентичність сполуки формули JC, (ендо)-N-(2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука JC: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,22 (2H, ш с), 8,39 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,11 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 7,60-7,55 (1H, м), 7,02 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,75 (1H, т, J=7,9 Гц), 4,08-3,98 (3H, м), 2,52-2,49 (4H, м), 2,47-2,40 (2H, м), 2,17-2,08 (4H, м), 2,01 (2H, д, J=15,7 Гц).

Реакційну суміш сполуки формули JC (3,41 г, 12,0 ммоль), (Z)-3-бромочиклоокт-1-ену (3,40 г, 18,0 ммоль, Sigma-Aldrich), K_2CO_3 (4,98 г, 36,0 ммоль) і ацетонітрилу (120 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C і гасіння водою (100 мл), суміш двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 . Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок перекристалізовували із суміші EtOAc:н-гексан, одержуючи 3,85 г сполуки формули JD у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід 97%).

Ідентичність сполуки формули JD, (ендо)-8-((Z)-чиклоокт-2-еніл)-N-(2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука JD: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 8,73 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,19 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 7,42-7,39 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,61 (1H, т, J=7,6 Гц), 5,77 (1H, дд, J=18,8, 8,1 Гц), 5,38 (1H, т, J=9,4 Гц), 3,87 (1H, к, J=6,6 Гц), 3,57-3,41 (3H, м), 2,33-1,26 (18H, м).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули JD (13,8 г, 38,8 ммоль), 10% паладію на вугіллі (50 мг, 0,047 ммоль), MeOH (10 мл), і EtOAc (10 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 5 годин. Після відфільтровування Pd/C через порошкоподібну целюлозу, суміш промивали MeOH (50 мл) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи сполуку формули JE, N'-((ендо)-8-((Z)-чиклоокт-2-еніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діамін, у вигляді твердої речовини коричневого кольору. За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70 із сполуки формули AB у Прикладі 12, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 159 одержували із діетил 2-оксомалонату і сполуки формули JE (вихід 20% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 159, етил 4-((ендо)-8-((Z)-чиклоокт-2-еніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

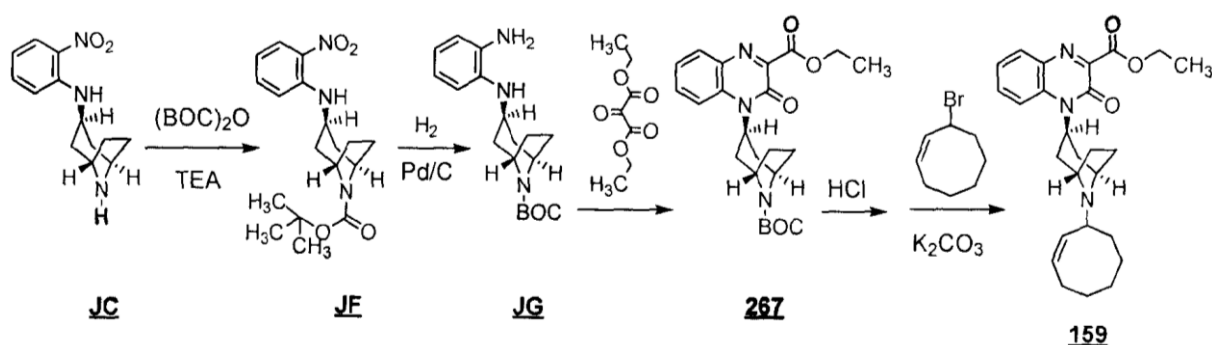
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 159: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, CDCl_3): 7,88 (1H, дд, J=8,11, 1,52 Гц), 7,79-7,75 (1H, м), 7,66 (1H, д, J=9,12 Гц), 7,44 (1H, т, J=7,86 Гц), 5,72 (1H, дд, J=18,25, 8,11 Гц), 5,38 (2H, т, J=9,63 Гц), 4,41-4,34 (2H, м), 3,71 (1H, т, J=7,6 Гц), 3,51 (1H, т, J=7,86 Гц), 3,19 (1H, дд, J=15,97, 8,36 Гц), 2,30-2,22 (2H, м), 2,13-1,55 (14H, м), 1,39-1,18 (8H, м); РХ/МС: $m/z=435,9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 435,3).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 135 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 159 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 73%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 135, 4-((ендо)-8-((Z)-чиклоокт-2-еніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 135. ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 11,05 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=8,11 Гц), 7,90 (1H, дд, J=7,86, 1,27 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,35 Гц), 7,47 (1H, т, J=7,6 Гц), 6,05 (2H, дт, J=23,66, 7,98 Гц), 5,85 (1H, т, J=9,63 Гц), 4,37 (1H, т, J=7,1 Гц), 4,01 (1H, с), 3,85 (1H, с), 2,63 (2H, дд, J=21,54, 9,38 Гц), 2,36-1,91 (9H, м), 1,72 (3H, м), 1,31 (3H, м); РХ/МС (98%, $t_r=1,31$ хв.): $m/z=408,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 407,5).

Альтернативно, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 159 одержували наступним чином.



До суміші сполуки формули JC (2012 мг, 7,09 ммоль) і CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C додавали TEA (2,95 мл, 21,3 ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonат (1,81 мкл, 7,80 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, потім концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (20 мл) і три рази екстрагували, використовуючи EtOAc (по 20 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим водним NaHCO_3 (10 мл), промивали насиченим водним NaCl (10 мл), сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі елюювали, використовуючи суміш 2:1 гексани:EtOAc, одержуючи 2421 мг сполуки формули JF у вигляді твердої аморфної речовини жовтого кольору (вихід 98%).

Ідентичність сполуки формули JF, (ендо)-трет-бутил 3-(2-нітрофеніламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука JF: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 8,60 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,55 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 6,96 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 6,71 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 4,12 (2H, м), 4,03 (1H, м), 2,20 (2H, м), 2,06-1,90 (4H, м), 1,80 (2H, м), 1,43 (9H, с); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=2,99 \times \text{B.}$): $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 347,2).

За допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули СС у Прикладі 6, одержували сполуку формули JG, за винятком того, що замість сполуки формули СВ, використовували сполуку формули JF (вихід 85%).

Ідентичність сполуки формули JG, (ендо)-трет-бутил 3-(2-амінофеніламіно)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

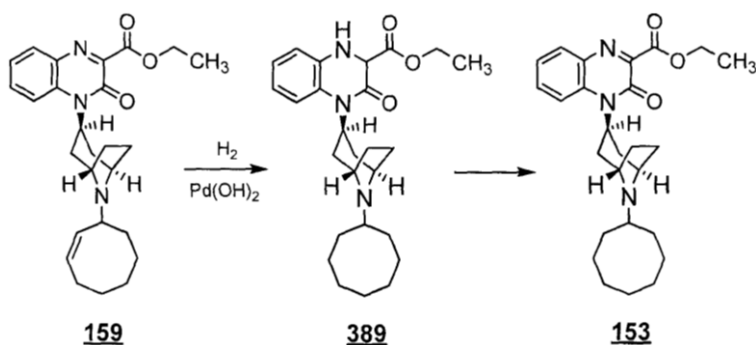
Сполука JG. ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 6,58 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 6,50 (2H, м), 6,34 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 4,49 (2H, с), 4,25 (1H, с), 4,03 (2H, м), 3,59 (1H, м), 2,13 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 2,04 (2H, м), 1,90-1,70 (4H, м), 1,42 (9H, с); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,91$ хв.): $m/z=318$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 317,2).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 70 із сполуки формули АВ у Прикладі 12, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 267 одержували із діетил 2-оксомалонату і сполуки формули JG (вихід 92%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 267, етил 4-((ендо)-8-(трет-бутоксикарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 267: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 7,90 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,77 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,57 (1H, $J=8,0$ Гц), 7,46 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 4,36 (2H, к, $J=8,0$ Гц), 4,27 (2H, м), 2,37 (2H, м), 2,18 (2H, м), 2,02 (2H, м), 1,89 (2H, м), 1,48 (9H, с), 1,33 (3H, т, $J=8,0$ Гц); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=2,48$ хв.): $m/z=428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 427,2).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 267 обробляли з використанням 4N HCl у діоксані, для видалення ВОС групи; після концентрування при зниженому тиску, одержану тверду речовину піддавали взаємодії з (Z)-3-бромочиклоокт-1-еном за допомогою методики подібної до описаної вище методики одержання сполуки формули JP, одержуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 159 (вихід 68% за дві стадії).



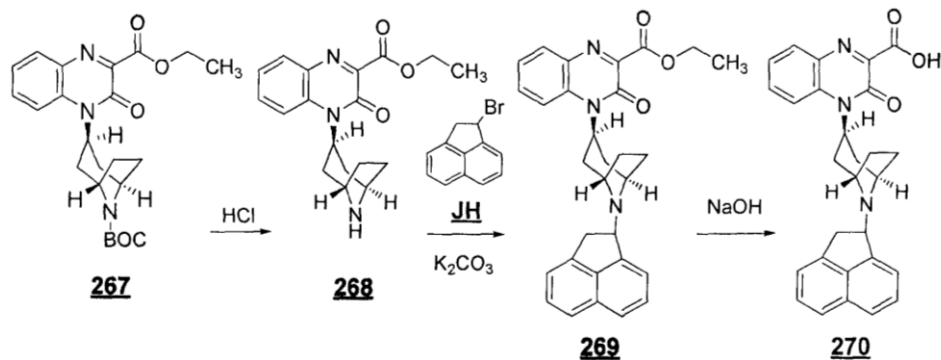
В атмосфері водню при тиску 4 кгс/см², суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 159 (124 мг, 0,285 ммоль), 20% Pd(OH)₂ (24 мг, Sigma-Aldrich) і MeOH (12 мл) перемішували при 50°C протягом 8 годин. Після відфільтровування Pd(OH)₂, фільтрат промивали EtOAc і концентрували при зниженому тиску, одержуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 389, етил 4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-карбоксилат.

Суміш одержаної вище заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 389 і ксилен (4 мл) перемішували при 130°C протягом 5 днів. Після концентрування при зниженому тиску, залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюювали, використовуючи суміш 10:1

CHCl₃:MeOH, одержуючи 113 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 153 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 91% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 153 підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 153: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО): 7,88 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,77 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,44 (1H, т, J=8,0 Гц), 5,20 (1H, ш), 4,37 (2H, к, J=8,0 Гц), 3,63 (2H, м), 2,36 (1H, м), 2,26 (2H, м), 2,06 (2H, м), 1,99 (2H, м), 1,85-1,20 (16H, м), 1,32 (3H, т, J=8,0 Гц); РХ/МС (100%, t_r=1,63 хв.): m/z=438 [M+H]⁺ (Розр: 437,3).



За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 5 у Прикладі 7, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 268 одержували шляхом обробки заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 267 4N HCl у діоксані, видаляючи BOC групу (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 268, етил 4-((ендо)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 268: РХ/МС: m/z=328 [M+H]⁺ (Розр: 327).

За допомогою методики подібної до описаної вище методики одержання сполуки формули JD, одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 269, за винятком того, що замість (Z)-3-бромоциклоокт-1-ену, використовували сполуку формули JH, (вихід 39%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 269, етил 4-((ендо)-8-(1,2-дигідроаценафтилен-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 269: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 7,90 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,68 (2H, дд, J=27,37, 8,11 Гц), 7,58-7,47 (5H, м), 7,32 (2H, дд, J=11,91, 6,84 Гц), 4,54-4,47 (3H, м), 4,08 (1H, ш), 3,64-3,51 (2H, м), 3,27 (1H, д, J=16,73 Гц), 2,33-1,98 (9H, м), 1,58 (3H, с),

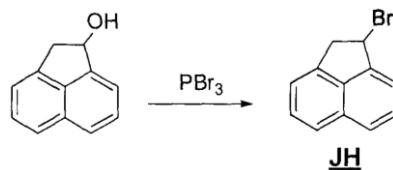
1,44 (3H, т, J=7,1 Гц); РХ/МС: m/z=480 [M+H]⁺ (Розр: 479).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 270 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 269 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 84%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 270, 4-((ендо)-8-(1,2-дигідроаценафтилен-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 270: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, ДМСО-d₆): 7,83-7,52 (8H, м), 7,42-7,37 (2H, м), 5,18 (1H, с), 4,73 (1H, шз), 4,21 (1H, ш), 3,84-3,82 (1H, м), 3,65 (2H, ш), 2,33-1,99 (8H, м); РХ/МС (100%, t_r=1,45 хв.): m/z=452 [M+H]⁺ (Розр: 451).

Сполуку формули JH одержували наступним чином:

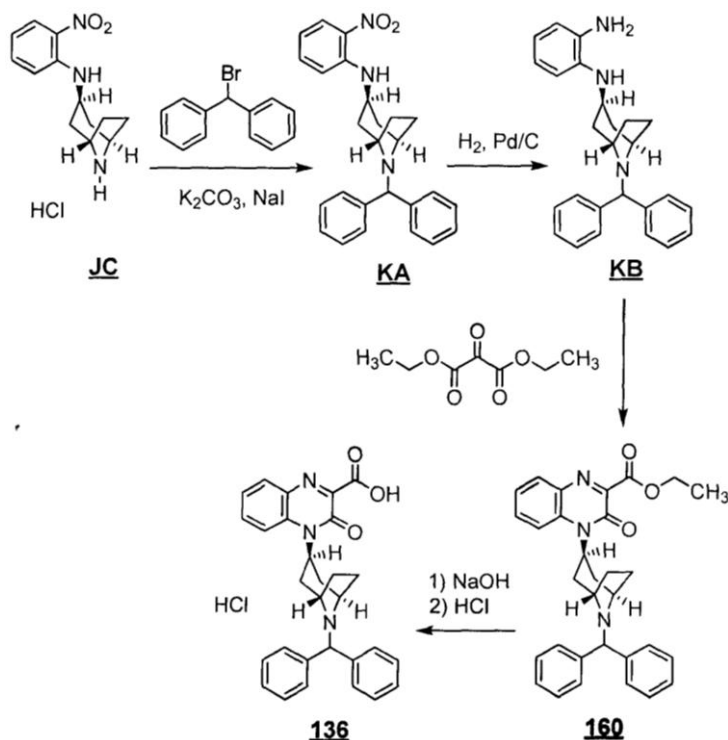


В атмосфері азоту і при температурі приблизно 25°C, 1M розчин трибромфосфіну у CH₂Cl₂

(2,350 мл, 2,350 ммоль, Sigma-Aldrich) додавали до суспензії 1,2-дигідроаценафтилен-1-олу (1000 мг, 5,88 ммоль, Sigma-Aldrich) у діетиловому етері (8 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв.; утворювався жовтий осад. Після гасіння насиченим водним NaHCO_3 , показник pH доводили до значень, що знаходяться в інтервалі від приб-

лизно 7 до приблизно 8. Потім, суміш двічі екстрагували, використовуючи EtOAc :воду (по 70 мл для кожного екстрагування), сушили (MgSO_4), концентрували при зниженому тиску і сушили, одержуючи 1350 мг сполуки формули **1Н**, 1-бromo-1,2-дигідроаценафтилену, у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (вихід 99%).

5.33 Приклад 33



В атмосфері азоту при температурі приблизно 25°C, до суміші сполуки формули **1Н** (500 мг, 1,762 ммоль) і ацетонітрилу (10 мл) додавали K_2CO_3 (1218 мг, 8,81 ммоль), йодид натрію (52,8 мг, 0,352 ммоль) і (бромометил)дифеніл (523 мг, 2,115 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш нагрівали при перемішуванні при 90°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл), двічі екстрагували, використовуючи CHCl_3 (по 50 мл для кожного екстрагування), промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Масло хроматографували, з використанням аміносилікагелевої колонки, елюювали, використовуючи градієнт суміші від 0%:100% EtOAc : n -гексан до 20%:80% EtOAc : n -гексан, одержуючи 464 мг сполуки формули **1Н** у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід 64%).

Ідентичність сполуки формули **1Н**, (ендо)-8-бензгідріл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука **1Н**: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, DMSO-d_6): 8,58 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 8,07 (1H, дд, $J=8,62$, 1,52 Гц), 7,54 (5H, дд, $J=9,89$, 4,31 Гц), 7,29 (4H, т,

$J=7,6$ Гц), 7,17 (2H, т, $J=7,35$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 6,70-6,65 (1H, м), 4,62 (1H, с), 4,02 (1H, дд, $J=6,84$, 4,82 Гц), 3,07 (2H, с), 2,25 (2H, м), 2,10 (2H, м), 1,83 (2H, дд, $J=14,70$, 6,59 Гц), 1,65 (2H, д, $J=13,69$ Гц); РХ/МС: $m/z=413,8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 413,2).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **135** із сполуки формули **1Н** у Прикладі 32, сполуку формули **1Н** одержували із сполуки формули **1Н** (вихід 90%), заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку **160** одержували із сполуки формули **1Н** і діетил 2-оксомалонату (вихід 49%) і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **136** одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки **160** (вихід 70%).

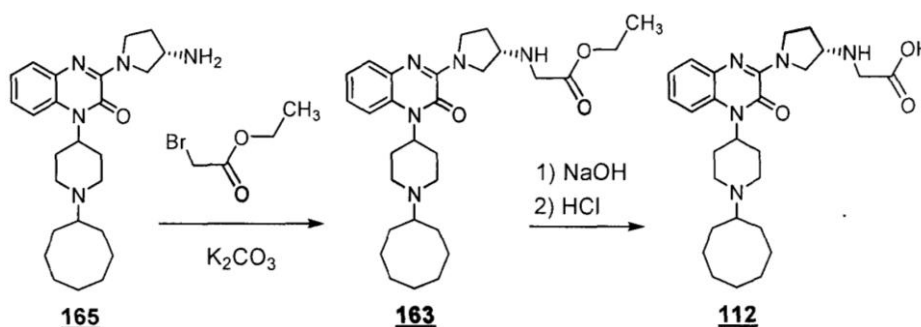
Ідентичність сполуки формули **1Н**, N^1 -((ендо)-8-бензгідріл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука **1Н**: ^1H ЯМР: δ_{H} (300 МГц, DMSO-d_6): 7,52 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 7,30-7,14 (8H, м), 6,58-6,29 (4H, м), 4,44 (2H, с), 4,12 (1H, с), 3,58 (1H, м), 2,99 (1H, с), 2,14-1,91 (5H, м), 1,65 (3H, м); РХ/МС: $m/z=383,9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 383,2).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 160, етил 4-((ендо)-8-бензгідріл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 160: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,91-7,16 (14H, м), 4,47 (1H, с), 4,36 (2H, к, $J=6,9$ Гц), 2,52 (1H, м), 2,33-1,99 (6H, м), 1,75 (2H, м), 1,33 (3H, т, $J=6,9$ Гц); РХ/МС: $m/z=494,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 493,2).

5.34 Приклад 34



При температурі 0°C , до суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 165 (70 мг, 0,165 ммоль) у ТГФ (3 мл) додавали етил 2-бromoацетат (20,2 мкл, 0,182 ммоль) і K_2CO_3 (25,2 мг, 0,182 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Після її нагрівання до 50°C , реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Після охолодження до приблизно 25°C , суміш розбавляли водою (10 мл) і двічі екстрагували, використовуючи EtOAc (по 10 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи 10:1 CHCl_3 :MeOH, одержуючи 53 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 163 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 63%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 163, (S)-етил 2-(1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідин-3-іламіно)оцетату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 136, 4-((ендо)-8-бензгідріл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 136: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 14,02 (0,7H, ш), 10,95 (0,3H, ш), 8,15-7,19 (14H, м), 6,19 (0,3H, ш), 5,42 (0,7H, ш), 4,47 (0,4H, с), 3,77 (0,6H, с), 2,69 (1H, м), 2,39-2,10 (6H, м), 1,77 (1H, с); РХ/МС (96%, $t_r=2,25$ хв.): $m/z=466,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465,5).

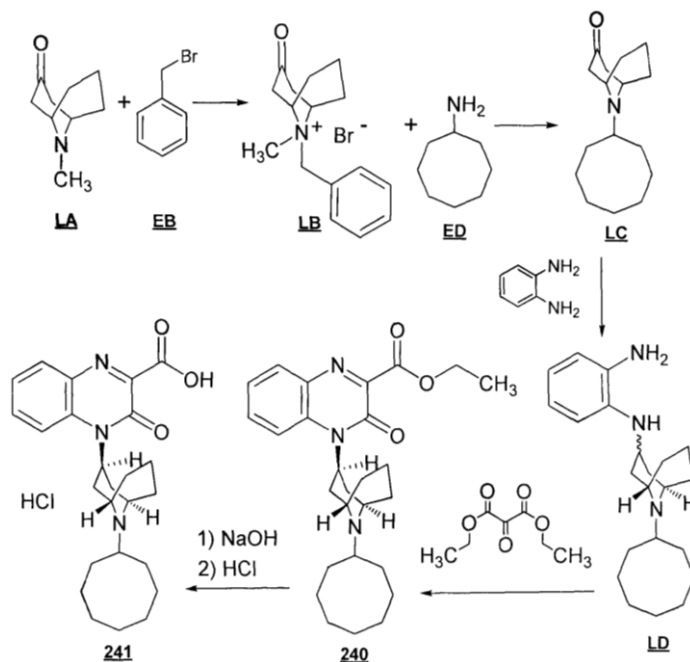
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 163: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,55 (1H, м), 7,45 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,10 (2H, м), 4,95 (1H, ш), 4,20 (2H, к, $J=8$ Гц), 4,30-3,90 (3H, м), 3,82 (1H, м), 3,46 (2H, с), 3,43 (1H, м), 2,98 (2H, м), 2,79 (2H, м), 2,68 (1H, м), 2,44 (2H, м), 2,10 (1H, м), 2,00-1,40 (18H, м), 1,60 (3H, т, $J=8$ Гц); РХ/МС (98%, $t_r=1,08$ хв.): $m/z=510,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 509,3).

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 112 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 163 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 96%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 112, (S)-2-(1-(4-(1-циклооктилпіперидин-4-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іл)піролідин-3-іламіно)оцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 112: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,97 (1H, ш), 7,36 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,17 (2H, м), 5,00 (1H, ш), 4,30-3,10 (9H, м), 2,20 (2H, м), 2,10 (3H, м), 1,92 (2H, д, $J=4$ Гц), 1,90-1,40 (16H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,07$ хв.): $m/z=482,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 481,3).

5.35 Приклад 35



Суміш сполуки формули LA (10,00 г, 65,4 ммоль, Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD) і сполуки формули EB (11,17 г, 65,4 ммоль) кип'ялили із зворотним холодильником у ацетоні (150 мл) протягом 3 годин, охолоджували, фільтрували, двічі промивали, використовуючи діетиловий етер (по 30 мл для кожного промивання), двічі промивали, використовуючи гексани (по 30 мл для кожного промивання), і сушили при зниженому тиску, одержуючи 10 г сполуки формули LB, броміду 9-метил-9-бензил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ону, у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 47%).

За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 14, одержували ендо.екзо ізомерну суміш сполуки формули LD, N¹-(9-циклооктил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, за винятком того, що замість сполуки формули EC, використовували сполуку формули LB. Потім, за допомогою методики подібної до наведеної у Прикладі 12, із діетил 2-оксомалонату одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 240, за винятком того, що замість сполуки формули AB, використовували сполуку формули LD (загальний вихід 7%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 240, етил 4-((ендо)-9-циклооктил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР, РХ/МС і LC.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 240: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 7,92 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,58-7,66 (м, 2H), 7,36 (дд, 1H, J=8,1, 8,2 Гц), 5,16 (ш, 1H), 4,52 (т, 2H, J=7,0 Гц), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,02-3,06 (м, 1H), 2,72-2,74 (м, 2H), 2,38-2,44 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 2H), 1,4-1,8 (м, 25H), 1,12-1,15 (м, 2H); РХ/МС (98,7%, t_r=7,534 хв.): m/z=452,7 [M+H]⁺ (Розр: 451,6); ШХ (SiO₂) 1:2, потім 3:1 Et₂O:гексани: R_f=0,5 за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 7, гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 241 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 240 (вихід 40%).

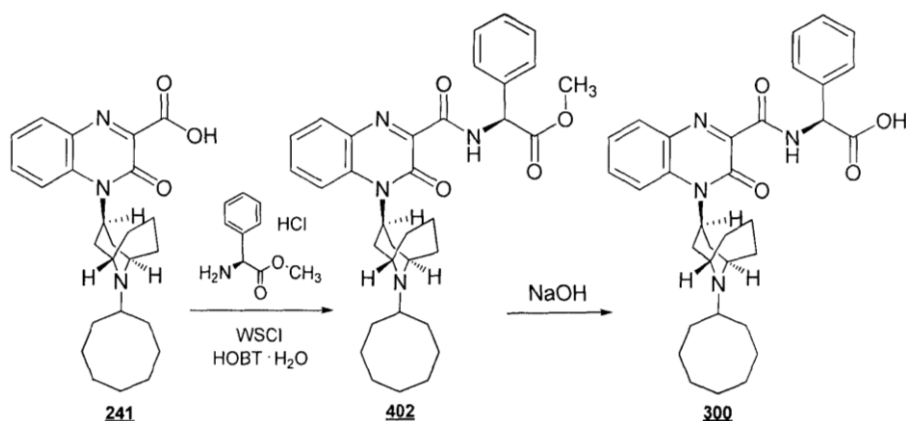
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 241, 4-((ендо)-9-циклооктил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 241: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, 1:3 CDCl₃:CD₃OD): 8,45 (д, 1H, J=8,8 Гц), 8,02 (дд, 1H, J=1,5, 8,1 Гц), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,5 (дд, 1H, J=7,5, 7,9 Гц), 5,96-6,04 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,04-3,08 (м, 2H), 2,78-2,84 (м, 1H), 2,48-2,54 (м, 2H), 1,6-2,2 (м, 24H); РХ/МС (98,7%, t_r=5,612 хв.): m/z=424,6 [M+H]⁺.

325

97540

326



За допомогою методики подібної до використованої у Прикладі 21, одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 402, використовуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 241, замість заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 і гідрохлорид (S)-(+)-метил 2-аміно-2-фенілацетату, замість 4-метоксианіліну (вихід 60%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 402, (S)-метил 2-(4-((ендо)-9-циклооктил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-фенілацетату, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 402: РХ/МС: $m/z=571$ $[M+H]^+$ (Розр: 570).

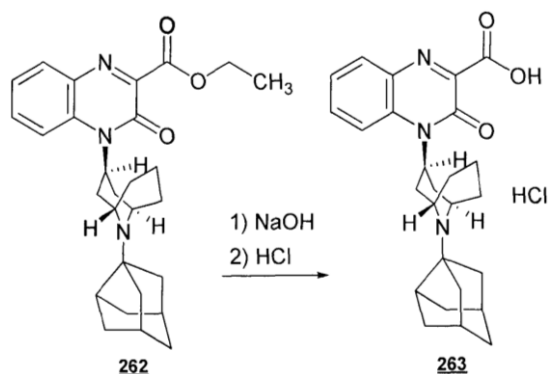
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 300 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 402 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 81%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 300, (S)-2-(4-((ендо)-9-циклооктил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксамідо)-2-фенілоцтової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 300: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,56 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 8,35 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,31-7,51 (м, 7H), 5,84 (с, 1H), 5,52 (д, 1H, $J=7,0$ Гц) 4,02 (с, 2H), 1,29-3,58 (м, 25H); РХ/МС: $m/z=557$ $[M+H]^+$ (Розр: 556).

5.36 Приклад 36

За допомогою методики подібної до використованої у Прикладі 35, наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки одержували із сполуки формули LB.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 262 (вихід 19% за три стадії) і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 263 (вихід 90%) одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, гідрохлорид 3-норадамантаміну (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 262, етилового естеру ендо-4-(9-(гексагідро-2,5-метанопентален-3а-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

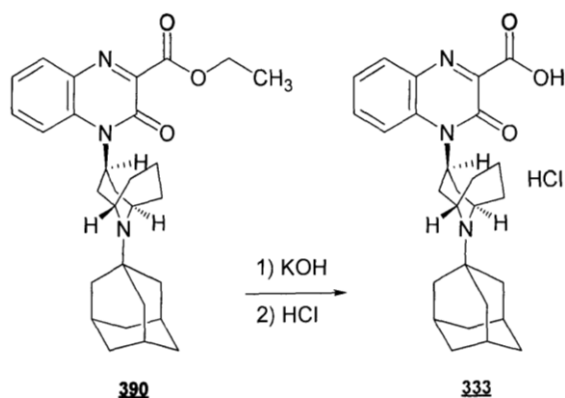
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 262: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 7,93 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,63 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,55 (1H, шс), 7,36 (1H, т, $J=8$ Гц), 4,52 (2H, к, $J=8,5$ Гц), 3,55 (2H, м), 2,73-2,38 (3H, м), 2,32 (2H, с), 2,22 (1H, т, $J=8$ Гц), 2,03-1,50 (18H, м), 1,46 (3H, т, $J=8$ Гц), 1,36 (2H, м); РХ/МС: $m/z=462,6$ $[M+H]^+$.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 263, 4-(9-(гексагідро-2,5-метанопентален-3а-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 263 1H ЯМР: δ_H (600 МГц, $(CD_3)_2SO$): 14,05 (1H, шс), 7,91 (1H, шд), 7,80 (1H, шт), 7,69 (1H, шс), 7,48 (1H, шт), 4,85 (1H, шс), 3,55 (2H, м), 2,50-2,20 (6H, м), 2,12-1,52 (15H, м), 1,36 (2H, м); РХ/МС (100%): $m/z=434,2$ $[M+H]^+$.

За допомогою методики подібної до використованої у Прикладі 35, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки із

сполуки формули LB, за винятком того, що на стадії де-естерифікації, KOH замінювали на NaOH.



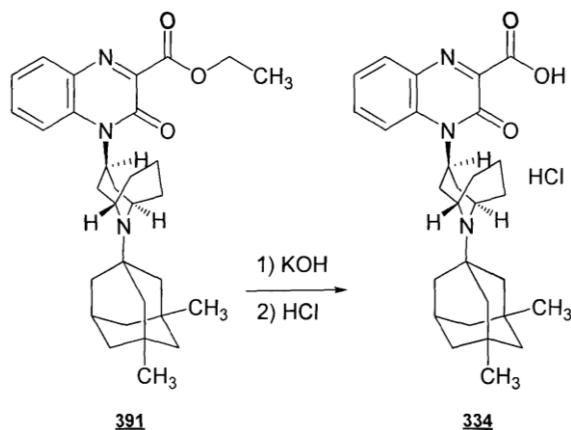
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 390 і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 333 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, 1-адамантиламін.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 390, етилового естеру ендо-4-(9-адамантан-1-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 390: РХ/МС (96,1%, $t_r=2,374$ хв.): $m/z=476,6$ $[M+H]^+$ (Розр: 475,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 333, ендо-4-(9-адамантан-1-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 333: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 14,19 (1H, c), 9,21 (1H, м), 8,98 (1H, c), 8,21 (1H, м), 7,99 (1H, м), 7,59 (1H, м), 7,01 (1H, м), 4,31 (2H, c), 3,06 (1H, м), 2,79 (4H, м), 2,57 (6H, c), 2,31 (5H, м), 1,81 (9H, м); РХ/МС (100%, $t_r=5,604$ хв.): $m/z=448,5$ $[M+H]^+$ (Розр: 447,6).



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 391 (вихід 9,1% за три стадії) і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 333

(вихід 38%) одержували, використовуючи гідрохлорид мемантину (Sigma-Aldrich), замість сполуки формули ED.

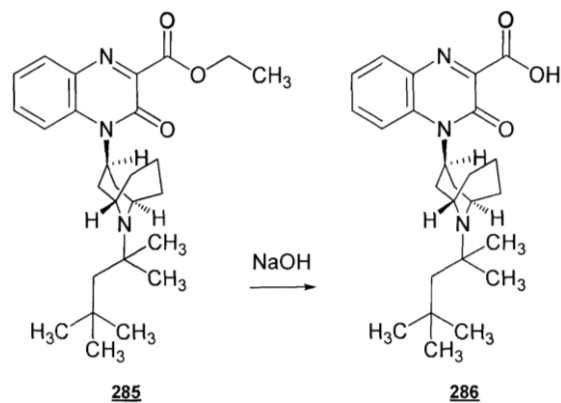
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 391, етилового естеру ендо-4-[9-(3,5-диметиладамантан-1-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 391: РХ/МС (92,7%, $t_r=2,453$ хв.): $m/z=504,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 503,7).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 334, ендо-4-[9-(3,5-диметиладамантан-1-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 334: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 14,09 (1H, c), 9,20 (1H, м), 9,08 (1H, c), 8,21 (1H, м), 8,00 (1H, м), 7,59 (1H, м), 7,01 (1H, м), 4,28 (2H, c), 3,17 (1H, м), 2,78 (4H, м), 2,39 (3H, c), 2,28 (2H, м), 2,20 (4H, c), 1,80 (3H, м), 1,60 (1H, c), 1,51 (2H, м), 1,18-1,45 (5H, м), 0,98 (3H, c); РХ/МС (100%, $t_r=7,12$ хв.): $m/z=476,5$ $[M+H]^+$ (Розр: 475,6).

За допомогою методики подібної до використовуваної у Прикладі 35, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки із сполуки формули LB, за винятком того, що не здійснювали кінцеву обробку HCl.



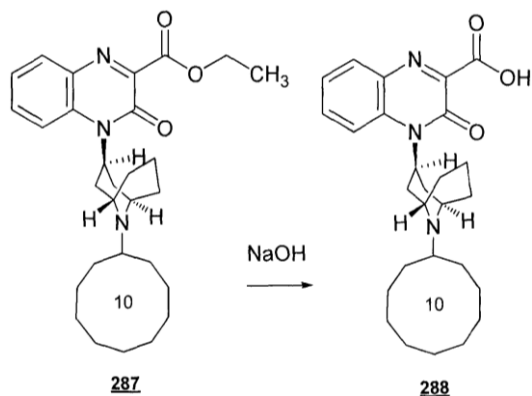
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 285 (вихід 0,42% за три стадії) і 286 (вихід 92%) одержували, використовуючи 2,4,4-триметилпентан-2-амін (Sigma-Aldrich), замість сполуки формули ED.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 285, етил 3-оксо-4-((ендо)-9-(2,4,4-триметилпентан-2-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 285: 1H ЯМР: δ_H ($CDCl_3$): 7,92 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,60 (2H, м), 7,35 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 4,80 (1H, м), 4,51 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,71 (2H, м), 2,58 (3H, м), 1,94 (2H, м), 1,70 (3H, м), 1,57 (3H, c), 1,45 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,32 (2H, м), 1,31 (6H, c), 1,04 (9H, c); РХ/МС: $m/z=454$ $[M+H]^+$ (Розр: 453,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 286, 3-оксо-4-((ендо)-9-(2,4,4-триметилпентан-2-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 286: ^1H ЯМР: δ_{H} (DMSO- d_6): 7,87 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,74 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,62 (1H, ш), 7,44 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 4,80 (1H, ш), 3,68 (2H, м), 2,40 (3H, м), 1,95 (2H, м), 1,65 (3H, м), 1,55 (2H, с), 1,27 (6H, с), 1,25 (2H, м), 1,05 (9H, с); РХ/МС (98%, $t_r=2,09$ хв.): $m/z=426$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 425,6).



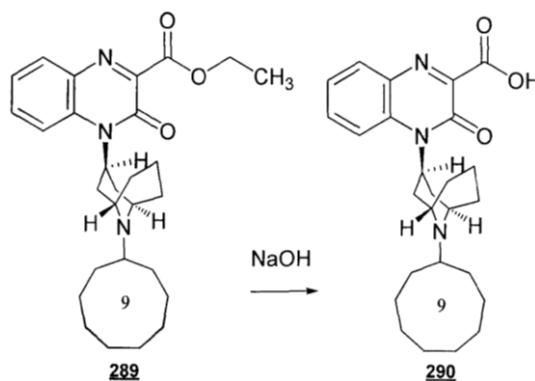
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 287 і 288 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, циклодеканамін (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 287, етил 4-((ендо)-9-циклодецил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 287: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl $_3$): 7,93 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,66-7,52 (2H, м), 7,36 (1H, м), 5,11 (1H, ш), 4,51 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,51 (2H, д, $J=11,15$ Гц), 3,05 (1H, м), 2,71 (2H, м), 2,39 (1H, м), 2,01 (2H, м), 1,82-1,40 (29H, м), 1,15 (2H, м); РХ/МС: $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 479,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 288, 4-((ендо)-9-циклодецил-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 288: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl $_3$, DCI): 8,70 (0,2H, м), 8,17 (0,8H, м), 7,93 (1H, м), 7,69 (1H, м), 7,29 (1H, м), 6,10 (1H, ш), 4,18 (2H, м), 3,60 (2H, ш), 3,05 (2H, м), 2,89 (1H, м), 2,60 (2H, м), 2,20 (4H, м), 1,90-1,40 (18H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,87$ хв.): $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 454,6).



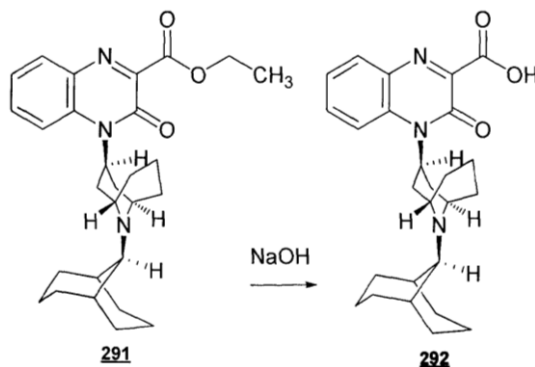
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 289 і 290 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, циклононанамін (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 289, етил 4-((ендо)-9-циклононіл-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 289: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl $_3$): 7,93 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,63 (2H, м), 7,36 (1H, т, $J=8,11$ Гц), 5,18 (1H, ш), 4,51 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,51 (2H, д, $J=10,65$ Гц), 3,04 (1H, м), 2,73 (2H, м), 2,40 (1H, м), 2,00 (2H, м), 1,82-1,43 (22H, м), 1,14 (2H, м); РХ/МС: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 290, 4-((ендо)-9-циклононіл-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 290: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl $_3$): 8,11 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,57 (1H, м), 7,25 (1H, м), 6,03 (1H, ш), 4,16 (2H, с), 3,69 (1H, с), 3,08-2,89 (3H, м), 2,57 (2H, м), 2,23-1,38 (21H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,67$ хв.): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 437,6).



Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 291 і 292 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, (екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-амін (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 291, етил 4-((ендо)-9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

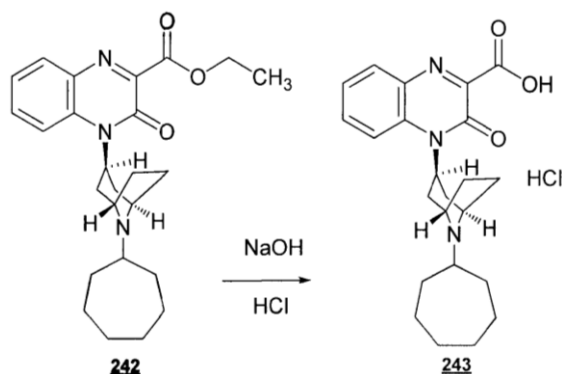
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 291: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,93 (1H, д, $J=8,11$ Гц), м), 7,36 (1,1H, т, $J=7,35$ Гц), 5,28 (1H, м), 4,51 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,55 (2H, м), 2,81 (3H, м), 2,36 (1H, м), 2,09-1,41 (22H, м), 1,07 (2H, д, $J=12,67$ Гц); РХ/МС: $m/z=464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 463,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 292, 4-((ендо)-9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 292: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 8,26 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,81 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,70 (1H, м), 7,55 (1H, м), 5,40 (1H, м), 3,61 (2H, д, $J=10,14$ Гц), 2,85 (1H, с), 2,81 (2H, м), 2,35 (1H, м), 2,13-1,46 (19H, м), 1,12 (2H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,67$ хв.): $m/z=436$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 435,6).

5.37 Приклад 37

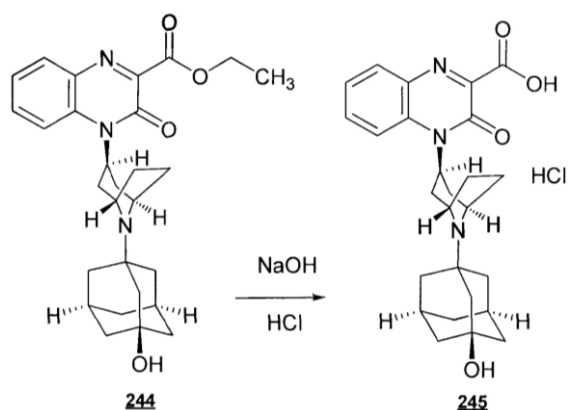
За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 35, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, за винятком того, що замість сполуки формули LB, використовували сполуку формули EC.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 242, етил 4-((ендо)-8-циклогептил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилат і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 243 одержували, використовуючи, замість сполуки формули ED, циклогептанамін (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 243, 4-((ендо)-8-циклогептил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

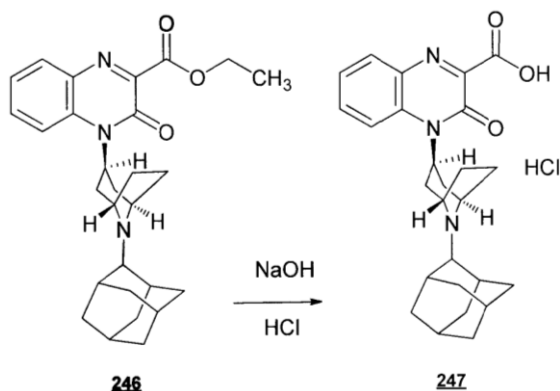
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 243: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,01-8,04 (м, 1H), 7,94-7,96 (м, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 5,7-5,8 (м, 1H), 4,26-4,38 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,72-2,85 (м, 2H), 2,20-2,64 (м, 8H), 1,60-1,92 (м, 10H); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=4,981$ хв.): $m/z=396,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 244, етиловий естер ендо-4-[8-(3-гідроксиадамantan-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 245 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, 3-аміноадамantan-1-ол (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 245, ендо-4-[8-(3-гідроксиадамantan-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 245: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,1 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 8,02 (дд, 1H, $J=1,2$, 7,8 Гц), 7,83 (ддд, 1H, $J=1,5$, 7,2, 8,3 Гц), 7,51-7,55 (м, 1H), 6,04-6,18 (м, 1H), 4,48-4,52 (м, 2H), 2,94-3,02 (м, 2H), 2,60-3,64 (м, 2H), 2,32-2,68 (м, 6H), 2,08-2,24 (м, 6H), 1,6-1,8 (м, 6H); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=4,338$ хв.): $m/z=450,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

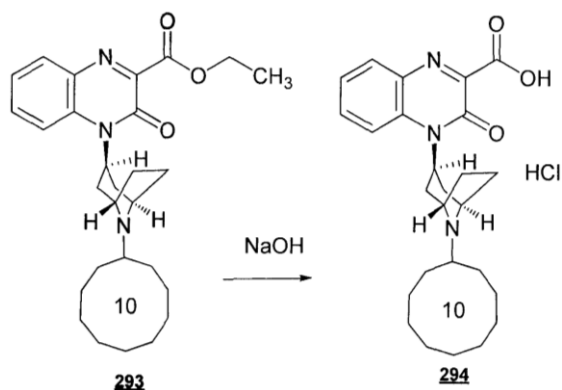


Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 246, етиловий естер ендо-4-(8-адамantan-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти (вихід 35%) і гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 247 (вихід 58%) одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, 2-аміноадамantan (Sigma-Aldrich).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 247, ендо-4-(8-адамantan-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 247: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,1 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 8,03 (д, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 6,14-6,21 (м, 1H), 4,28-4,42 (м, 2H), 3,18-3,26 (м, 1H), 2,97-3,04 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 4H), 2,28-2,44 (м, 6H), 1,6-2,2 (м, 10H); РХ/МС (97,9%, $t_{\text{r}}=5,362$ хв.): $m/z=434,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



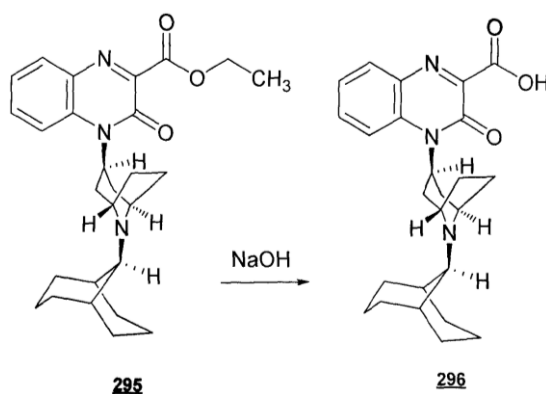
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 293 і 294 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, циклодеканамін, не здійснюючи кінцевої обробки за допомогою HCl.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 293, етил 4-((ендо)-8-циклодецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 293: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,91 (1H, м), 7,64-7,54 (2H, м), 7,34 (1H, м), 5,20 (1H, ш), 4,49 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,68 (2H, с), 2,45-2,20 (5H, м), 2,02 (2H, м), 1,81 (2H, м), 1,72-1,42 (22H, м); РХ/МС: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 294, 4-((ендо)-8-циклодецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 294: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,88 (2H, м), 7,42 (1H, м), 7,24 (1H, м), 5,80 (1H, м), 4,13 (2H, м), 3,10 (1H, м), 2,85 (1H, м), 2,60-1,40 (24H, м); РХ/МС (99%, $t_{\text{r}}=1,76$ хв.): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 437,6).



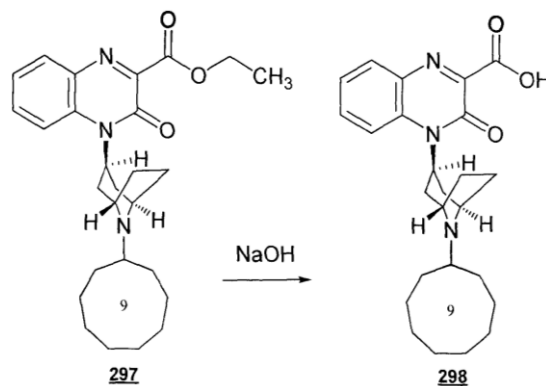
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 295 і 296 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, (екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-амін, і не здійснюючи кінцевої обробки з використанням HCl.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 295, етил 4-((ендо)-8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 295: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,92 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,62 (1H, т, $J=7,86$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,35 (1,1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,20 (1H, ш), 4,49 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,68 (2H, с), 2,45-2,20 (5H, м), 2,02 (2H, м), 1,81 (2H, м), 1,72-1,42 (24H, м); РХ/МС: $m/z=450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 449,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 296, 4-((ендо)-8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 296 ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 8,42 (1H, м), 8,21 (1H, м), 7,92 (1H, м), 7,58 (1H, м), 6,60 (1H, м), 4,27 (2H, м), 3,10 (3H, м), 2,60-1,30 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,54$ хв.): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 423,6).



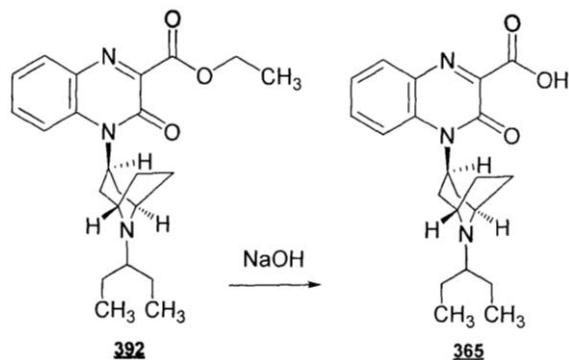
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 297 і 298 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, циклонанамін, і не здійснюючи кінцевої обробки з використанням HCl.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 297, етил 4-((ендо)-8-циклононіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 297: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 7,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,62 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,35 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,40 (1H, ш), 4,50 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,68 (2H, с), 2,28-1,40 (26H, м); РХ/МС: $m/z=450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 449,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 298, 4-((ендо)-8-циклононіл-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 298: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 8,23 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,74 (2H, м), 7,53 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,60 (1H, ш), 3,75 (2H, с), 3,49 (1H, с), 2,40-1,47 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,40$ хв.): $m/z=422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 421,6).



Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 392 і 365 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, пентан-3-амін (Sigma-Aldrich), і не здійснюючи кінцевої обробки з використанням HCl.

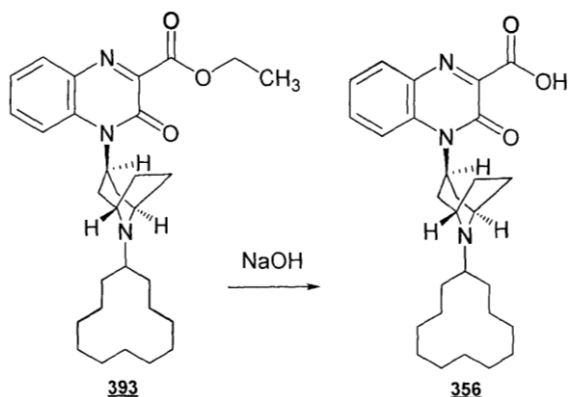
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 392, етил 3-оксо-4-((ендо)-8-(пентан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 392: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 0,95 (т, $J=7,39$ Гц, 6H), 1,40-1,60 (м, 7H), 1,85 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 2,15-2,38 (м, 5H), 3,67 (м, 2H), 4,54 (к, $J=7,11$ Гц, 2H), 5,30 (ш, 1H), 7,38 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 365, 3-оксо-4-((ендо)-8-(пентан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 365: ^1H ЯМР: δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 6H), 1,86 (м, 4H), 2,16-2,27 (м, 6H), 2,66 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 6,14 (м, 1H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц,

1H), 8,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); РХ/МС (99%, $t_r=0,81$ хв.): $m/z=370$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 369,6).



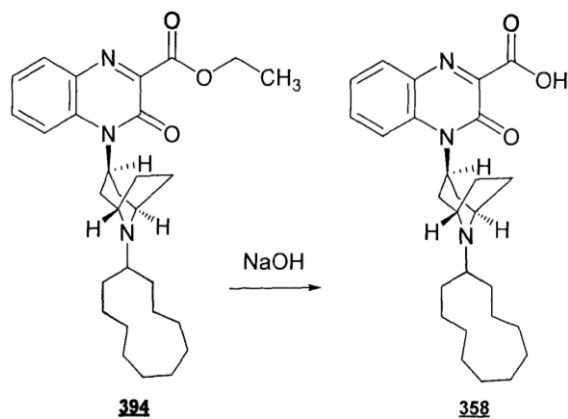
Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 393 і 356 одержували, використовуючи замість сполуки формули ED, циклододеканамін (Sigma-Aldrich), і не здійснюючи кінцевої обробки з використанням HCl.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 393, етил 4-((ендо)-8-циклододецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 393: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,35 (м, 25H), 1,82 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 2,26 (м, 5H), 3,68 (м, 2H), 4,49 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,20 (ш, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); РХ/МС: $m/z=494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 493,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 356, 4-((ендо)-8-циклододецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 356: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,42 (м, 16H), 1,60-2,60 (м, 12H), 2,72 (с, 1H), 3,06 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 6,00 (ш, 1H), 7,32 (т, $J=7,35$ Гц, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,93 (д, $J=8,11$ Гц, 1H), 8,10 (м, 1H); РХ/МС (100%, $t_r=2,20$ хв.): $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465,6).



Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 394 і 358 одержували, використовуючи замість

сполуки формули ED, циклоундеканамін (Sigma-Aldrich), і не здійснюючи кінцевої обробки з використанням HCl.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 394, етил 4-((ендо)-8-циклоундецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

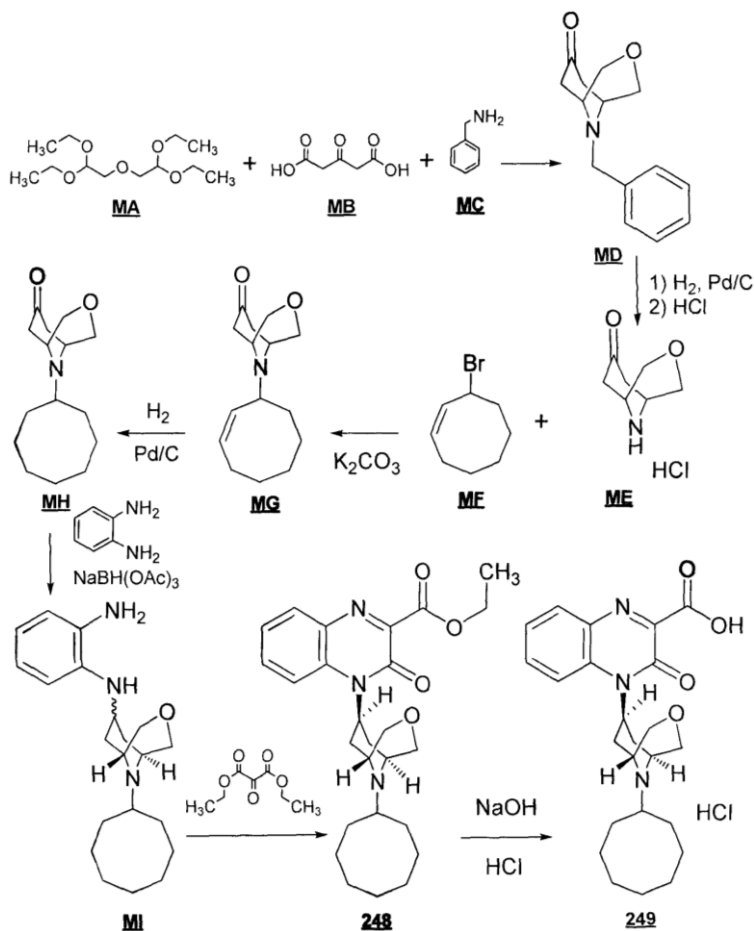
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 394: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,70 (м, 24H), 1,83 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,25 (м, 5H), 3,66 (м, 2H), 4,50 (д, $J=7,14$ Гц, 2H), 5,20 (ш, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,6$ Гц,

1H), 7,91 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); РХ/МС: $m/z=480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 479,6).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 358, 4-((ендо)-8-циклоундецил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 358: ^1H ЯМР: δ_{H} (CDCl_3): 1,30-1,60 (м, 14H), 1,75 (м, 2H), 2,13 (м, 6H), 2,39 (м, 4H), 2,61 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 4,12 (м, 2H), 5,83 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,85-7,94 (м, 2H); РХ/МС (99%, $t_{\text{r}}=2,06$ хв.): $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 451,6).

5.38 Приклад 38



Сполуку формули MA, 2-(2,2-діетоксиетокси)-1,1-діетоксиетан, одержували згідно процедури, описаною в С.Л. Zirkle et al., J. Org. Chem. 26:395 (1961). Суміш сполуки формули MA (25 г, 0,14 ммоль), АсОН (7 мл) і води (25 мл) нагрівали до 100°C і перемішували протягом 2 годин. Після охолодження до приблизно 25°C , одержаний безбарвний розчин додавали до 350 мл буферного розчину, що містить 36 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ і 25 г лимонної кислоти. В атмосфері аргону, додавали 400 мл води і сполуки формули MB (3-оксопентандіонової кислоти, 40 г, 0,27 моль, Sigma-Aldrich) і MC (фенілметанаміну, 27 г, 0,25 моль). Після витримання реакційної суміші при

$26-28^\circ\text{C}$ протягом 24 годин, її насичали NaCl, нейтралізували з використанням приблизно 50 г NaOH до показника рН приблизно 11 і чотири рази екстрагували, використовуючи DCM (по 250 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло, яке розбавляли ацетоном (200 мл), концентрували при зниженому тиску і сушили, одержуючи приблизно 7 г сполуки формули MD, 9-бензил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону, у вигляді твердої речовини білого кольору. За допомогою методики подібної до використовуваної у Прикладі 18, видаляли бензилову групу сполуки формули MD,

одержуючи 3,8 г гідрохлориду сполуки формули ME, 3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону, у вигляді твердої речовини білого кольору.

За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 32, сполуку формули MG, 9-((Z)-циклоокт-2-еніл)-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-он, одержували із сполуки формули MF, за винятком того, що замість сполуки формули JC, використовували сполуку формули ME (вихід 90%). В атмосфері водню, суміш сполуки формули MG, 5% паладію на вугіллі (1,0 г, Sigma-Aldrich) і EtOH (20 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 4 годин. Після відфільтровування Pd/C, фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи сполуку формули MH, 9-циклооктил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-он.

За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 1, одержували суміш ендо і екзо ізомерів сполуки формули MI, N¹-9-циклооктил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл)бензол-1,2-діаміну, за винятком того, що замість сполуки формули AA, використовували сполуку формули MH. Заміщений хіноксаліном піперидин 248 одержували із діетил 2-оксомалонату за допомогою методики подібної до наведеної у Прикладі 12, за винятком того, що замість сполуки формули AB, використовували сполуку формули MI (вихід 15% із MH).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 248, етил 4-((ендо)-9-

циклооктил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

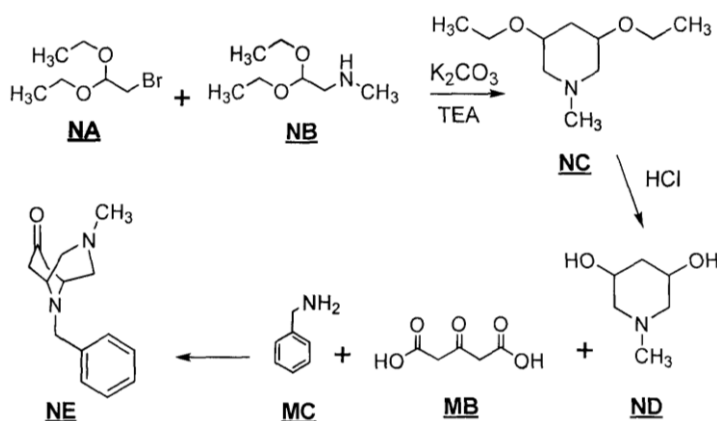
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 248: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 8,30 (ш, 1H), 7,95 (дд, 1H, J=1,5, 8,1 Гц), 7,64 (ддд, 1H, J=1,5, 7,2, 8,2 Гц), 7,35 (ддд, 1H, J=1,1, 7,1, 8,3 Гц), 6,05 (ш, 1H), 4,52 (т, 2H, J=7,2 Гц), 3,80-3,83 (м, 2H), 3,66-3,71 (м, 2H), 3,30-3,34 (м, 2H), 3,04-3,08 (м, 1H), 2,20-2,24 (м, 2H), 1,4-1,8 (м, 19H); РХ/МС (100%, t_r=6,056 хв.): m/z=454,6 [M+H]⁺ (Розр: 453,6).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 249 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 248 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 78%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 249, 4-((ендо)-9-циклооктил-3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

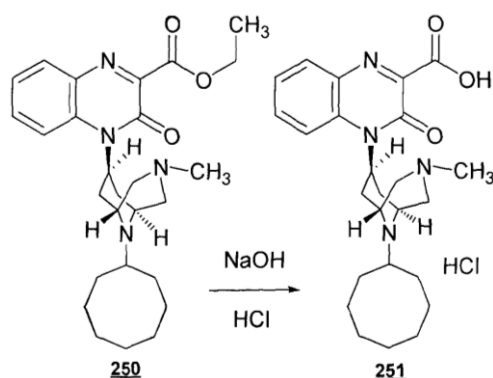
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 249: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, 1:3 CDCl₃:CD₃OD): 8,25-8,42 (м, 1H), 8,02-8,06 (м, 1H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,53 (дд, 1H, J=7,4, 7,9 Гц), 6,24 (ш, 1H), 3,80-4,32 (м, 7H), 3,20-3,26 (м, 1H), 2,60-3,78 (м, 3H), 1,60-2,24 (м, 14H); РХ/МС (99,1%, t_r=2,067 хв.): m/z=426,5 [M+H]⁺.

5.39 Приклад 39



Реакційну суміш 2-бromo-1,1-діетоксиетану (NA, 25 г, Sigma-Aldrich), 2,2-діетокси-N-метилетанаміну (NB, 1,0 екв., Sigma-Aldrich), TEA (1,0 екв.) і K₂CO₃ (1,0 екв.) у CH₃CN (200 мл) нагрівали до 60°C і перемішували протягом 20 годин. Після охолодження до приблизно 25°C, реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували, використовуючи Et₂O, концентрували при зниженому тиску і відганяли (при 56-60°C і 0,5 ммHg), одержуючи 30 г сполуки формули NC, 3,5-діетокси-1-метилпіперидину, у вигляді безбарвно-

го масла (вихід 87%). Сполуку формули NC обробляли, використовуючи 1N HCl (150 мл) при температурі 100°C протягом 2 годин, одержуючи сполуку формули ND, 1-метилпіперидин-3,5-діол. Потім, сполуку формули NE, 9-бензил-3-метил-3,9-діазабіцикло[3.3.1]нонан-7-он, одержували за допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули MD у Прикладі 38, за винятком того, що замість сполуки формули MA, використовували сполуку формули ND.



За допомогою методики подібної до використаної у Прикладі 38, одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 250, етил 4-((ендо)-9-циклооктил-3-метил-3,9-діазабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилат, за винятком

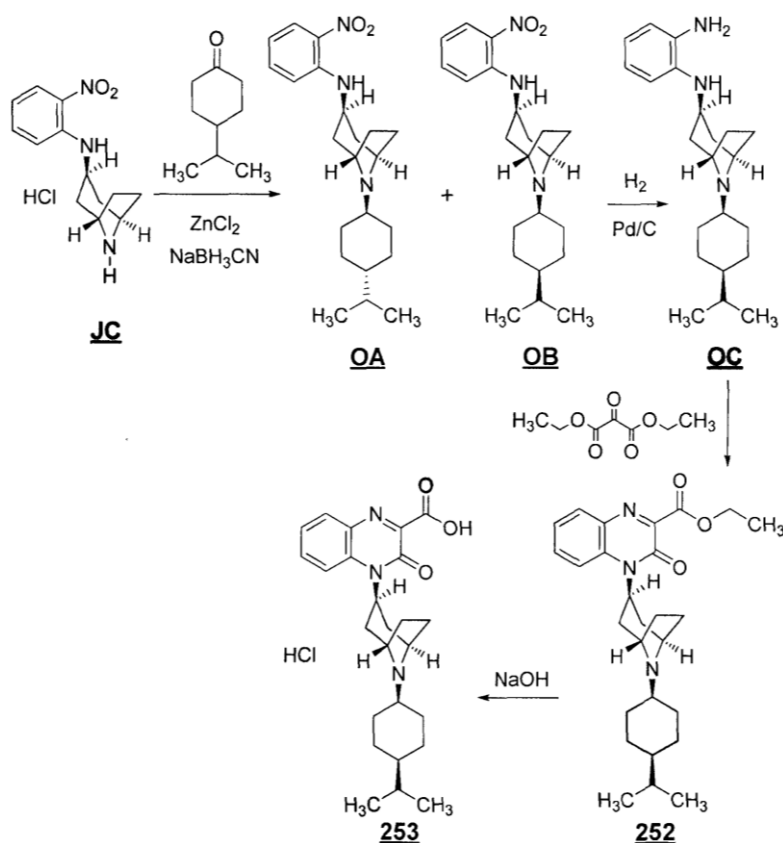
того, що замість сполуки формули MD, використовували сполуку формули NE.

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 251 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 250 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 36%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 251, 4-((ендо)-9-циклооктил-3-метил-3,9-діазабіцикло[3.3.1]нонан-7-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 251: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, 1:3 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$): 8,08-8,11 (м, 1H), 7,86-7,93 (м, 2H), 7,59-7,63 (м, 1H), 5,64 (ш, 1H), 4,08 (ш, 2H), 3,44-3,60 (м, 4H), 3,16 (с, 3H, Nme), 2,66-2,78 (м, 3H), 1,6-2,24 (м, 16H); РХ/МС (99,1%, $t_{\text{r}}=4,586$ хв.): $m/z=439,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 438,6).

5.40 Приклад 40



При температурі приблизно 25°C, до суміші сполуки формули JC (1,0 г, 3,52 ммоль) і CHCl_3 (30 мл) додавали 28% розчин водного аміаку і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Суміш три рази екстрагували, використовуючи $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (по 30 мл для кожного екстрагування), сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. В атмосфері азоту, до суміші одержаного масла і MeOH (300 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 4-

ізопропілциклогексанон (0,593 г, 4,23 ммоль, Sigma-Aldrich), NaBH_3CN (1,107 г, 17,62 ммоль, Sigma-Aldrich) і хлорид цинку (4,804 г, 35,2 ммоль, Sigma-Aldrich). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 72 годин. Потім, суміш концентрували при зниженому тиску, нейтралізували 28% водним аміаком, доводячи показник рН до приблизно 14, і двічі екстрагували, використовуючи $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$ (по 100 мл для кожного екстрагуван-

ня). Органічні частини об'єднували, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Масло хроматографували з використанням аміно-сілікагелевої колонки (Yamazen Corp. W091-01), елюювали, використовуючи градієнт суміші від 5%:95% EtOAc : n -гексан до 15%:85% EtOAc : n -гексан до 50%:50% EtOAc : n -гексан, одержуючи 320 мг сполуки формули ОА (вихід 24%) і 989 мг сполуки формули ОВ (вихід 75%), кожну у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Ідентичність сполуки формули ОА, (ендо)-8-((транс)-4-ізопропілциклогексил)-N-(2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука ОА: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 8,73 (1H, д, $J=6,08$ Гц), 8,18 (1H, т, $J=4,31$ Гц), 7,40 (1H, дд, $J=8,36, 7,35$ Гц), 6,71 (1H, д, $J=9,12$ Гц), 6,61 (1H, дд, $J=8,36, 7,35$ Гц), 3,86 (1H, к, $J=6,59$ Гц), 3,56 (2H, с), 2,27 (3H, дд, $J=8,36, 4,31$ Гц), 2,02-1,94 (6,3H, м), 1,70 (6H, м), 1,44-1,40 (1H, м), 1,07 (5H, м), 0,85 (6H, дд, $J=11,66, 7,10$ Гц); РХ/МС: $m/z=372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 371).

Ідентичність сполуки формули ОВ, (ендо)-8-((цис)-4-ізопропілциклогексил)-N-(2-нітрофеніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука ОВ: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 8,74 (1H, д, $J=6,08$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,40 (1H, дд, $J=8,11, 7,10$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 6,60 (1H, дд, $J=8,36, 7,35$ Гц), 3,85 (1H, к, $J=6,42$ Гц), 3,47 (2H, с), 2,52 (1H, с), 2,25 (2H, м), 1,95 (5H, м), 1,75-1,02 (17,6H, м), 0,87 (7H, дд, $J=5,58, 4,56$ Гц); РХ/МС: $m/z=372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 371).

За допомогою методики подібної до методики одержання сполуки формули СС у Прикладі 6, одержували сполуку формули ОС, за винятком того, що замість сполуки формули СВ, використовували сполуку формули ОВ (вихід 98%).

Ідентичність сполуки формули ОС, N¹-((ендо)-8-((цис)-4-ізопропілциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Сполука ОС: РХ/МС: $m/z=342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 341).

За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піпериди-

нової сполуки 70 у Прикладі 12, одержували заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 252, за винятком того, що замість сполуки формули АВ, використовували сполуку формули ОС, (вихід 19%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 252, етил 4-((ендо)-8-((цис)-4-ізопропілциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

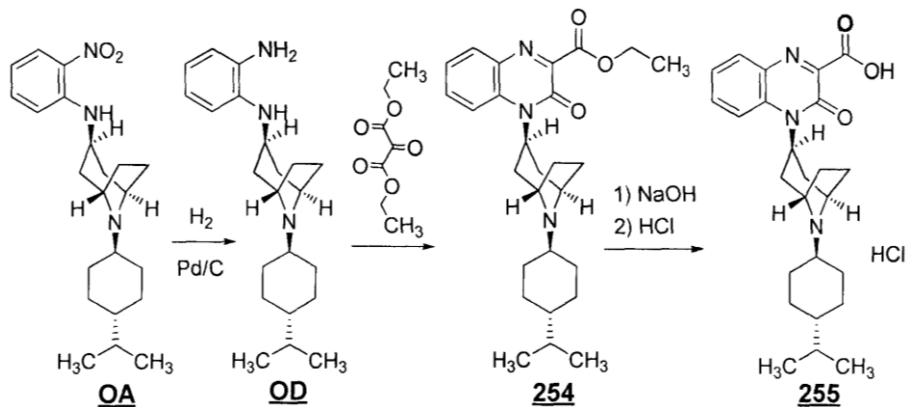
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 252: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,89 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,73 (1H, т, $J=7,86$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,44 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,20 (1H, ш), 4,37 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,61 (2H, ш), 2,34-1,16 (30H, м), 0,92 (7H, д, $J=6,59$ Гц); РХ/МС: $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 451).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 253 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 252 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід 64%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 253, 4-((ендо)-8-((цис)-4-ізопропілциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 253: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 10,30 (0,8H, с), 9,73 (0,2H, с), 8,12 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,75 (1H, т, $J=7,86$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 6,00 (0,8H, т, $J=9,63$ Гц), 5,24 (0,2H, с), 4,22 (2H, м), 2,91 (1H, м), 2,65 (2H, м), 2,34-2,09 (6H, м), 1,90-1,60 (8H, м), 1,37-1,14 (3H, м), 0,90 (6H, д, $J=6,08$ Гц); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,66$ хв.): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 423).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання заміщених хіноксаліном піперидинових сполук 252 і 253, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, за винятком того, що замість сполуки формули ОВ, використовували сполуку формули ОА.



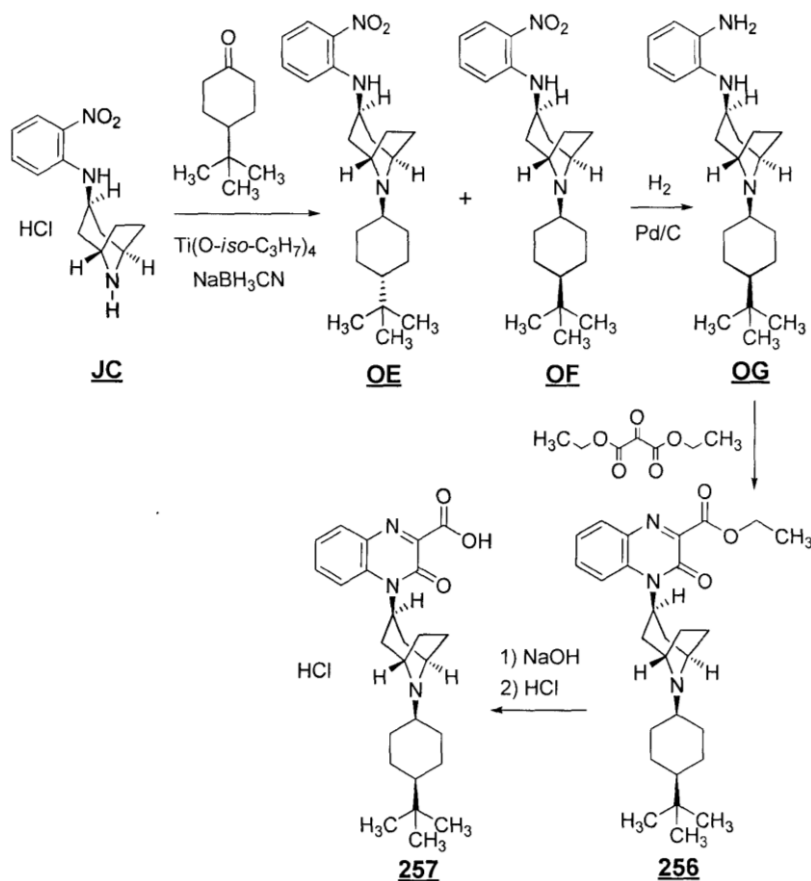
Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 254, етил 4-((ендо)-8-((транс)-4-ізопропілциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 254: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,88 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,77 (1H, т, $J=7,1$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=6,59$ Гц), 7,44 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 5,17 (1H, ш), 4,36 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,69 (2H, д, $J=16,22$ Гц), 2,23 (2H, к, $J=9,97$ Гц), 2,02-1,71 (14H, м), 1,41-1,30 (5H, м), 1,08-0,84 (15H, м); РХ/МС: $m/z=452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 451).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 255, 4-((ендо)-8-((транс)-4-ізопропілциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 255: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,22 (0,8H, с), 9,72 (0,2H, с), 8,09 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,76 (1H, т, $J=7,86$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,97 (0,8H, т, $J=9,38$ Гц), 5,23 (0,2H, с), 4,31 (1,5H, с), 4,13 (0,5H, с), 2,83 (1H, с), 2,63-2,55 (2H, м), 2,24 (8H, tt, $J=30,92$, 8,28 Гц), 1,95-1,22 (7H, м), 1,04 (3H, с), 0,86 (6H, д, $J=6,59$ Гц); РХ/МС (98%, $t_{\text{r}}=1,77$ хв.): $m/z=424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 423).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання заміщених хіноксаліном піперидинових сполук 252 і 253, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, за винятком того, що замість 4-ізопропілциклогексанону, використовували 4-трет-бутилциклогексанон (Sigma-Aldrich) і замість хлориду цинку, використовували титан(IV) ізопропоксид (Sigma-Aldrich).



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 256, етил 4-((ендо)-8-((цис)-4-трет-бутилциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 256: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,89 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,69 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,54 (1H, д, $J=8,62$ Гц), 7,44 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 5,22 (1H, с), 4,37

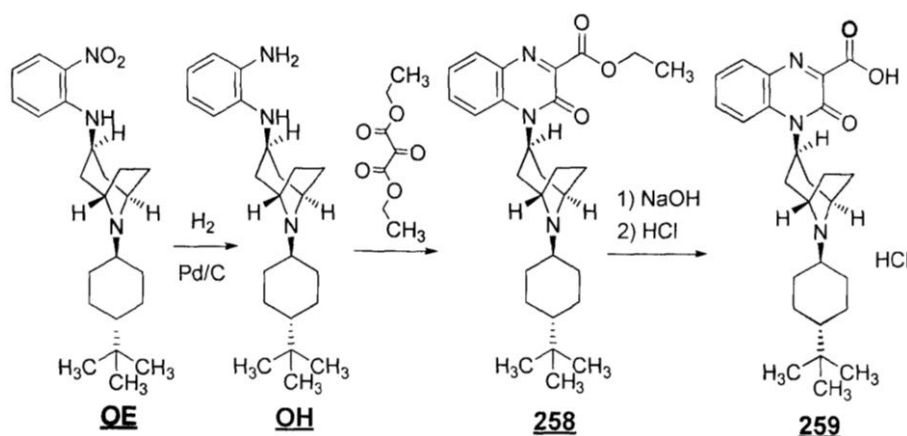
(2H, к, $J=7,1$ Гц), 3,62 (2H, с), 2,36 (1H, с), 2,19 (4H, м), 1,93 (4H, м), 1,62 (4H, м), 1,36 (8H, м), 1,09 (1H, м), 0,94 (9H, д, $J=19,77$ Гц); РХ/МС: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 257, 4-((ендо)-8-((цис)-4-трет-бутилциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 257: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,06 (0,7H, ш), 8,85 (0,3H, с), 8,13 (1H, д, $J=9,12$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,75 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,1$ Гц), 6,17 (0,7H, ш), 5,26 (0,3H, с), 4,22 (2H, с), 3,63 (0,3H, ш), 3,04 (0,7H, ш), 2,69 (2H, дд, $J=20,53$, 11,41 Гц), 2,41-1,50 (15H, м), 1,17 (1H,

м), 0,90-0,82 (9H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,87$ хв.): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 437).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання заміщених хіноксаліном піперидинових сполук 256 і 257, одержували наступні заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, за винятком того, що замість сполуки формули OF, використовували сполуку формули OE.



Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 258, етил 4-((ендо)-8-((транс)-4-трет-бутилциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

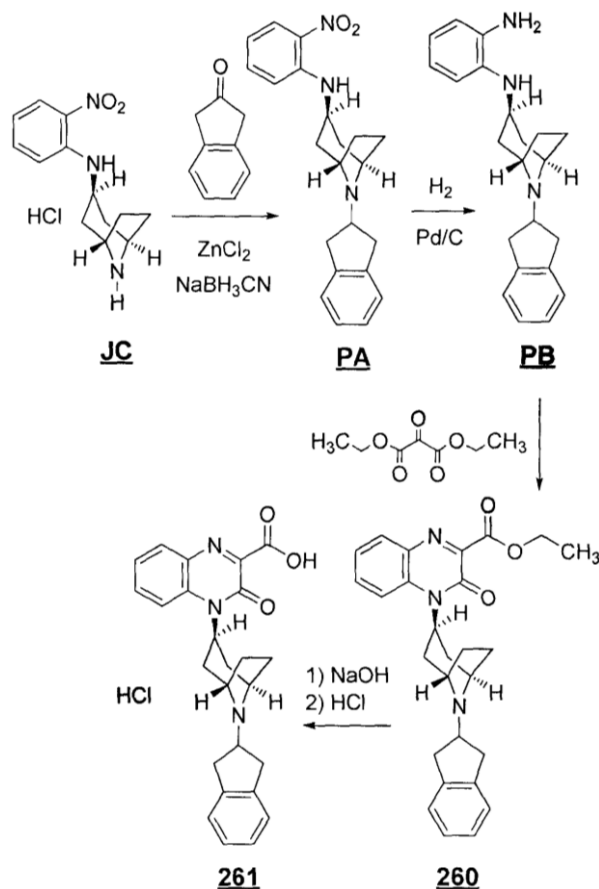
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 258: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 7,88 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,66 (1H, с), 7,44 (1H, м), 4,37 (2H, к, $J=6,93$ Гц), 3,69 (2H, м), 2,23 (2H, д, $J=12,17$ Гц), 1,87 (15H, м), 1,32 (3H, м), 1,02 (6H, м), 0,84 (9H, с); РХ/МС: $m/z=466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 465).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 259, 4-((ендо)-8-((транс)-4-трет-

бутилциклогексил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 259: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO-d_6): 10,22 (0,8H, с), 9,69 (0,2H, с), 8,09 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,11$ Гц), 7,76 (1H, т, $J=7,1$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,35$ Гц), 5,96 (0,8H, дд, $J=13,18$, 5,58 Гц), 5,24 (0,2H, с), 4,23 (2H, м), 2,85 (1H, ш), 2,58 (2H, ш), 2,25 (7H, м), 1,95-1,56 (4H, м), 1,27 (1H, м), 1,11-0,86 (12H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,92$ хв.): $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 437).

5.41 Приклад 41



Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 260 одержували за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 252 у Прикладі 40, за винятком того, що замість 4-ізопропілциклогексанону, використовували 1Н-інден-2(3Н)-он (Sigma-Aldrich), (вихід 23%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 260, етил 4-((ендо)-8-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 260: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,88 (1Н, д, $J=7,6$ Гц), 7,74 (2Н, д, $J=7,1$ Гц), 7,44 (1Н, т, $J=7,6$ Гц), 7,15 (4Н, дт, $J=25,52, 4,31$ Гц), 5,23 (1Н, ш), 4,38 (2Н, к, $J=7,1$ Гц), 3,59 (2Н, с), 3,25-3,07 (3Н, м), 2,78 (2Н, м), 2,33 (2Н, дд, $J=21,54, 8,87$ Гц), 2,05 (4Н, дд, $J=28,39, 16,73$ Гц), 1,76 (2Н, д, $J=7,1$

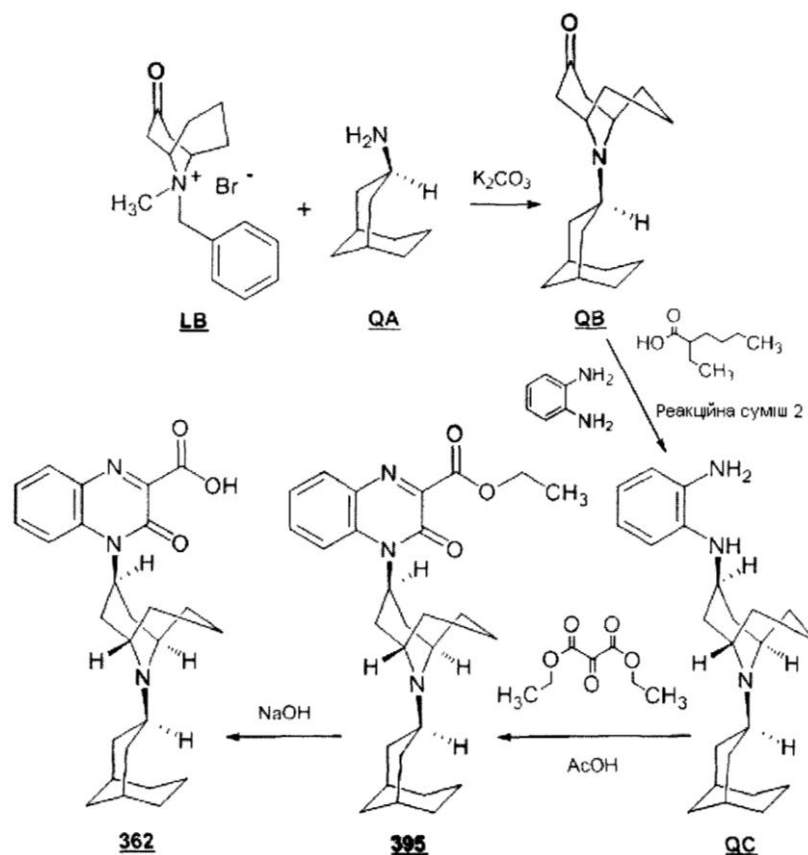
Гц), 1,32 (3Н, т, $J=6,84$ Гц); РХ/МС: $m/z=444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 443).

Гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 261 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 260 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7 (вихід >98%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 261, 4-((ендо)-8-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 261: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 11,42 (0,7Н, с), 10,78 (0,2Н, с), 8,09 (1Н, д, $J=8,11$ Гц), 7,90 (1Н, д, $J=7,6$ Гц), 7,76 (1Н, т, $J=7,1$ Гц), 7,47 (1Н, т, $J=7,6$ Гц), 7,25 (4Н, д, $J=13,18$ Гц), 6,04-6,00 (0,8Н, м), 5,32 (0,2Н, с), 4,11 (3Н, м), 3,58 (2Н, м), 2,76-2,68 (2Н, м), 2,55-2,20 (11Н, м); РХ/МС (100%, $t_r=1,2$ хв.): $m/z=416[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 415).

5.42 Приклад 42



До розчину сполуки формули QA ((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-аміну, (10,44 ммоль) у EtOH (3,1 мл) і води (0,7 мл), K_2CO_3 (144 мг, 1,04 ммоль), при температурі приблизно 25°C додавали суміш сполуки формули LB (4060 мг, 12,53 ммоль) у EtOH (29 мл) і воді (18 мл). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 90°C і перемішували протягом 5 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 0°C, одержуючи білий осад. Осад фільтрували, двічі промивали водою (по 8 мл для кожного промивання) і сушили, одержуючи 1580 мг сполуки формули QB у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 57,9%).

Ідентичність сполуки формули QB, 9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-ону, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука QB: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 1,40-1,70 (м, 12H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 4H), 2,20 (д, $L=20$ Гц, 2H), 2,60 (м, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,66 (м, 2H); РХ/МС: $m/z=262,1$ $[M+H]^+$ (Розр: 261).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QB (1020 мг, 3,90 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 1,2-фенілендіамін (1266 мг, 11,71 ммоль) і 2-етилгексанову кислоту (0,938 мл, 5,85 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно

25°C протягом 30 хв., одержуючи реакційну суміш 1.

В атмосфері азоту, до розчину тетрагідроборату натрію (590 мг, 15,61 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2-етилгексанову кислоту (8,75 мл, 54,6 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв., одержуючи реакційну суміш 2.

В атмосфері азоту, до реакційної суміші 1 при 0°C додавали краплями реакційну суміш 2 протягом 15 хв. періоду. Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 30 хв. Потім, реакційну суміш нагрівали до температури 60°C і перемішували протягом 16 годин. Після охолодження реакційної суміші до температури приблизно 25°C, додавали насичений водний $NaHCO_3$ (20 мл), суміш перемішували протягом 10 хв., потім двічі екстрагували 1М водним K_2CO_3 /EtOAc (по 200 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину коричневого кольору. Тверду речовину хроматографували, використовуючи аміносилікагелеву колонку (Yamazen Corp. W091-01), елюювали, використовуючи градієнт суміші від 0%:100% EtOAc:н-гексан до 30%:70% EtOAc:н-гексан, одержуючи 815 мг сполуки формули QC у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 59%).

Ідентичність сполуки формули QC, N¹-(ендо)-9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Сполука QC: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,02-1,83 (м, 17H), 2,01 (м, 5H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,06-3,45 (м, 6H), 3,76 (ш, 1H), 6,61-6,82 (м, 4H); РХ/МС: m/z=354,1 [M+H]⁺ (Розр: 353).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QC (815 мг, 2,305 ммоль) у толуолі (16 мл) при температурі приблизно 25°C додавали діетил 2-оксомалонат (0,407 мл, 2,54 ммоль) і АсОН (0,145 мл, 2,54 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 130°C і перемішували протягом 1 години. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C і концентрували при зниженому тиску, одержуючи в'язке масло. Масло розбавляли насиченим водним NaHCO₃, двічі екстрагували, використовуючи CHCl₃/воду (по 100 мл для кожного екстрагування), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Тверду речовину хроматографували, використовуючи аміно-силікагелеву колонку (Yamazen Corp. W091-01), елюювали, використовуючи градієнт суміші від 0%:100% EtOAc:н-гексан до 20%:80% EtOAc:н-гексан, одержуючи 560 мг заміщеної хіноксалином піперидинової сполуки 395 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 52%).

Альтернативно, сполука 395 може бути одержана наступним чином:

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QC (11,04 г, 31,2 ммоль) у толуолі (202 мл) при температурі приблизно 25°C додавали діетил 2-кетомалонат (6,02 мл, 37,5 ммоль) і АсОН (2,143 мл, 37,5 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 130°C і перемішували протягом 1 години. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C і концентрували при зниженому тиску, одержуючи в'язке масло. Масло розбавляли насиченим водним NaHCO₃, двічі екстрагували, використовуючи CHCl₃ (по 600 мл для кожного екстрагування), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину оранжевого кольору. Одержану тверду речовину оранжевого кольору піддавали дії ультразвуку з використанням н-гексану/Et₂O (4/1), збирали за допомогою фільтрації і сушили при зниженому тиску при 65°C протягом 8 годин, одержуючи етиловий естер 1-(екзо-9-біцикло[3.3.1]-ендо-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-2-оксо-1,2-дигідрохіноксалин-3-карбонової кислоти 395 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого

кольору. Залишившийся фільтрат очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; CHCl₃/MeOH=100/0-95/5), з наступним одержанням 395 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. (Загальний вихід; 9,83 г, 67%).

Ідентичність заміщеної хіноксалином піперидинової сполуки 395, етил 4-((ендо)-9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалин-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

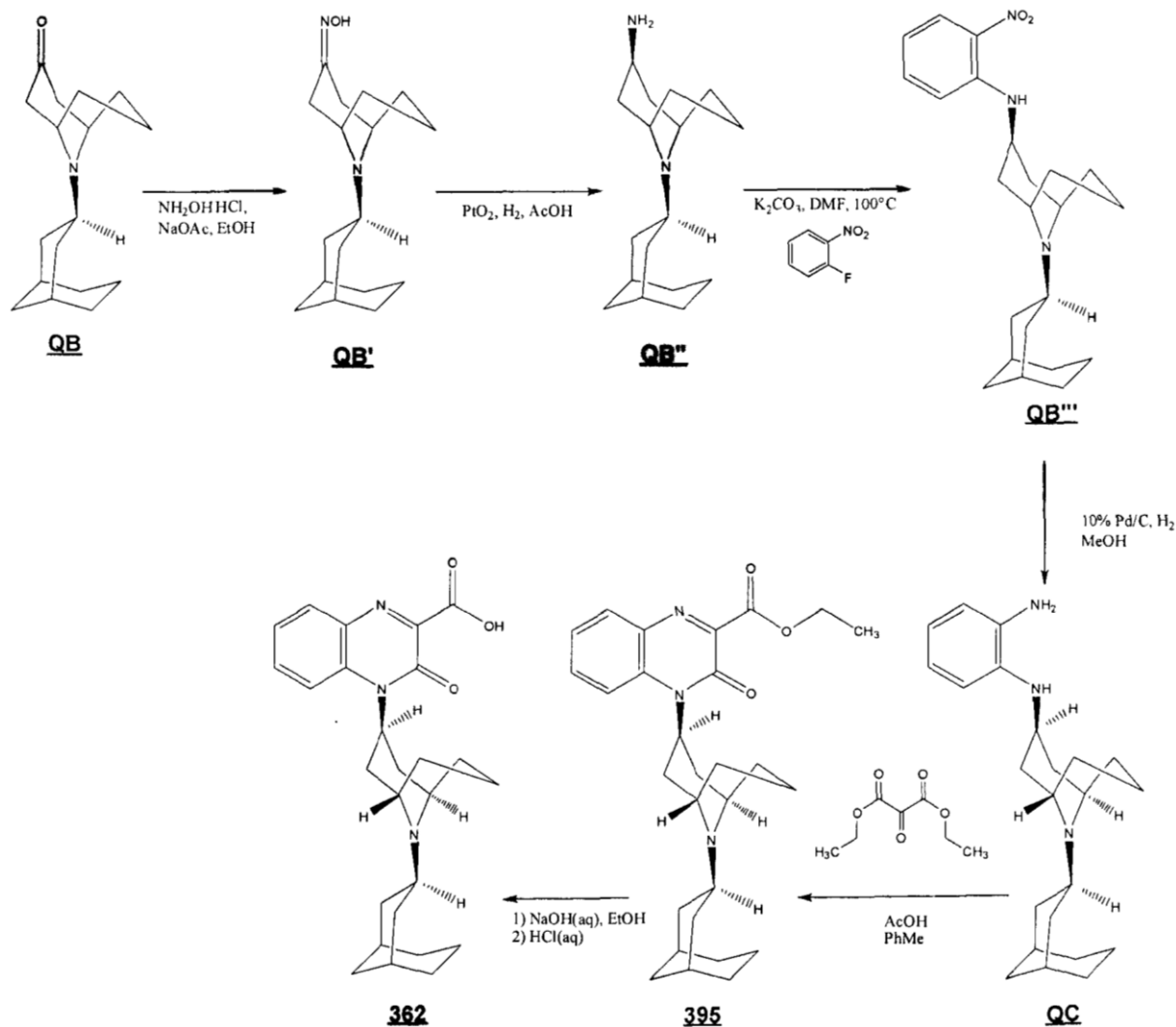
Заміщена хіноксалином піперидинова сполука 395: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 1,04-1,11 (м, 2H), 1,35-1,86 (м, 17H), 1,92-2,02 (м, 6H), 2,37-2,47 (м, 1H), 2,67-2,79 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 3H), 4,51 (к, J=7,07 Гц, 2H), 5,20 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,63 (т, J=6,57 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,08 Гц, 1H); РХ/МС: m/z=464,2 [M+H]⁺ (Розр: 463).

До суспензії заміщеної хіноксалином піперидинової сполуки 395 (561 мг, 1,21 ммоль) у етанолі (15 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2N водну NaOH (1,812 мл, 3,62 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години. Потім, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок розбавляли водою (10 мл), одержуючи безбарвний розчин, нейтралізували 2N водною HCl (2,3 мл) і піддавали дії ультразвуку, одержуючи білий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили протягом 5 годин при зниженому тиску при 75°C, одержуючи 396 мг заміщеної хіноксалином піперидинової сполуки 362 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 75%).

Ідентичність заміщеної хіноксалином піперидинової сполуки 362, 4-((ендо)-9-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалин-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксалином піперидинова сполука 362: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 0,83 (дк, J=8,72, 2,78 Гц, 1H), 1,22 (с, 1H), 1,38 (ш, 1H), 1,54 (д, J=12,63 Гц, 1H), 1,69 (с, 6H), 1,87 (м, 4H), 2,05 (т, J=13,89 Гц, 2H), 2,22 (с, 2H), 2,51 (дд, J=19,71, 11,12 Гц, 2H), 2,70 (м, 3H), 2,98 (т, J=12,38 Гц, 2H), 4,11-4,22 (м, 3H), 6,65 (ш, 1H), 7,51-7,62 (м, 4H), 7,93 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,96 (дд, J=7,83, 6,32 Гц, 1H), 10,89 (с, 1H); РХ/МС (100%, t_r=1,55 хв.): m/z=436,2 [M+H]⁺ (Розр: 436).

Альтернативно, сполука ОС і заміщена хіноксалином піперидинова сполука 362 можуть бути синтезовані за допомогою різних методик, що продемонстровані нижче:



Сполуку QB' одержували наступним чином:

В атмосфері азоту, до суспензії сполуки формули QB (10,77 г, 41,2 ммоль) у етанолі (215 мл) при температурі приблизно 25°C додавали гідроклорид гідроксиламіну (4,29 г, 61,8 ммоль) і ацетат натрію (5,07 г, 61,8 ммоль). Після додавання, суміш перемішували при цій температурі протягом 1,5 годин. Після гасіння водою (50 мл), суміш відокремлювали з використанням CHCl_3 /насиченого NaHCO_3 (по 200 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, одержуючи 9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-ону оксим (QB') у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку використовували у наступній реакції без подальшого очищення (Вихід; 11,39 г, 100%).

Ідентичність сполуки формули QB', 9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-ону оксиму, підтверджували, використовуючи РХ/МС.

Сполука QB': РХ/МС: $m/z=277,45$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 276,42)

Сполуку QB'' одержували наступним чином:

До розчину QB' (11,39 г, 41,2 ммоль) у AcOH (203 мл) при температурі приблизно 25°C дода-

вали оксид платини(IV) (1,871 г, 8,24 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 24 годин у атмосфері водню при тиску 5 атм. Після фільтрації і промивання з використанням AcOEt (100 мл), фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи в'язке жовте масло. До цього масла додавали воду і одержану суміш нейтралізували 28% водним розчином аміаку, одержуючи як осад, білий гель. Суміш двічі екстрагували, використовуючи $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (по 700 мл для кожного екстрагування). Об'єднані органічні фази сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі, одержуючи цільовий продукт, 9-екзо-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-ендо-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іламін QB'', тільки у ендо-формі, у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовували у наступній реакції без очищення. (Вихід; 9,07 г, 84%)

Ідентичність сполуки формули QB'', 9-екзо-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-ендо-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іламіну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

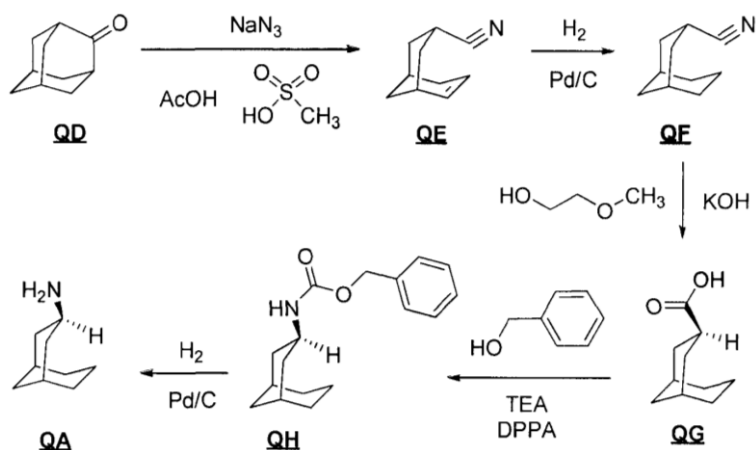
Сполука QB'': ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 0,92-0,99 (м, 4H), 1,23-1,65 (м, 16H), 1,98 (м, 7H), 3,12 (с, 1H), 3,28 (с, 2H); РХ/МС: $m/z=263,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 262,43).

Сполуку QB''' одержували наступним чином:

В атмосфері азоту, до розчину QB'' (9,07 г, 34,6 ммоль) у ДМФ (136 мл) при температурі приблизно 25°C додавали карбонат калію (7,16 г, 51,8 ммоль) і 1-фтор-2-нітробензол (3,65 мл, 34,6 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і гасили водою з льодом (100 мл) і насиченим NaHCO_3 (10 мл), одержуючи жовтий осад, який збирали за допомогою фільтрації. Осад послідовно двічі промивали водою (по 50 мл для кожного промивання), сушили при зниженому тиску при 70°C протягом 8 годин, одержуючи цільовий продукт (9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл-(2-нітро-феніл)-амін QB''' у вигляді твердої речовини жовтого кольору (Вихід: 11,98 г, 90%).

Ідентичність сполуки формули QB''', (9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл-(2-нітро-феніл)-аміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука QB''': ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,85-2,02 (м, 26H), 2,45 (м, 2H), 3,49 (м, 3H), 4,03 (т, $J=3,79$ Гц, 1H), 6,58 (т, $J=7,58$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,33$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J=48,50$, 7,58 Гц, 2H); РХ/МС: $m/z=384,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 383,53).



В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QD (адамантан-2-ону, 60 г, 399 ммоль, Sigma-Aldrich) у AcOH (251 мл, 4394 ммоль) і метансульфонової кислоти (182,00 мл, 2803 ммоль, Sigma-Aldrich) при температурі 20°C додавали частинами азид натрію (29,9 г, 459 ммоль) протягом 45 хв. Після додавання, одержану реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі від 20°C до 25°C. Потім, у реакційну суміш виливали льодяну воду (1 л), одержуючи білий осад, який збирали за допомогою фільтрації, промивали водою (400 мл) і сушили протягом 4 годин при зниженому тиску при 60°C, одержуючи 40,78 г сполуки формули QE у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 69%).

Ідентичність сполуки формули QE, біцикло[3.3.1]нон-6-ен-3-карбонітрилу, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QE: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,53 (д, $J=12,67$ Гц, 1H), 1,72-2,05 (м, 5H), 2,23

Сполуку QC одержували наступним чином:

В атмосфері водню, до суспензії QB''' (11,98 г, 31,2 ммоль) у MeOH (240 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 10% Pd-C (1,330 г, 1,249 ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 1,5 годин. Після додавання CHCl_3 (150 мл), суміш фільтрували, промивали, використовуючи CHCl_3 і концентрували у вакуумі, одержуючи N-(9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)бензол-1,2-діамін (QC) у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору, яка за результатами ЯМР була дуже чистою і завдяки цьому використовували у наступній стадії без очищення (Вихід: 11,04 г, 100%).

Ідентичність сполуки формули QC, N-(9-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука QC: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,02-1,83 (м, 17H), 2,01 (м, 5H), 2,40-2,48 (м, 2H), 3,06-3,45 (м, 6H), 3,76 (ш, 1H), 6,61-6,82 (м, 4H); РХ/МС: $m/z=354,14$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Розр: 353)

Сполуку формули QA одержували наступним чином:

(дт, $J=17,91$, 8,11 Гц, 2H), 2,41-2,50 (м, 2H), 2,96 (дд, $J=9,63$, 4,06 Гц, 1H), 5,85-5,95 (м, 2H).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули QE (5260 мг, 35,7 ммоль), 10% паладію на вугіллі (570 мг, 0,536 ммоль) і MeOH (150 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 4 годин. Після відфільтровування Pd/C, суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи безбарвне масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 3%:97% EtOAc : n -гексан до 20%:80% EtOAc : n -гексан, одержуючи 3500 мг сполуки формули QF у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 66%).

Ідентичність сполуки формули QF, біцикло[3.3.1]нон-3-карбонітрилу, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QF: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,22 (м, 1H), 1,38-1,59 (м, 8H), 1,72-1,82 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 1H).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QF (2530 мг, 16,95 ммоль) у 2-метоксиетанолі (26,9 мл, 339 ммоль) при температурі приблизно 25°C додавали KOH (4280 мг, 76 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 120°C і перемішували протягом 16 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, додавали 2N водну HCl, доводячи показник pH до значень, що знаходяться в інтервалі від приблизно 3 до приблизно 4, і утворювався блідо-коричневий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили протягом 3 годин при зниженому тиску при 70°C, одержуючи тверду речовину блідо-коричневого кольору, яка за результатами ^1H ЯМР представляла собою 1:9 суміш ендо:екзо ізомерів.

В атмосфері азоту, до розчину, одержаної вище суміші ендо:екзо ізомерів у 2-метоксиетанолі (73,5 мл, 932 ммоль) при температурі приблизно 25°C додавали KOH (4756 мг, 85 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 120°C і перемішували протягом 16 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, додавали 2N водну HCl, доводячи показник pH до значень, що знаходяться в інтервалі від приблизно 3 до приблизно 4, і утворювався блідо-коричневий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили протягом 3 годин при зниженому тиску при 70°C, одержуючи 2187 мг сполуки формули QG у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору, з температурою плавлення 126-128°C і, яка представляла собою тільки екзо ізомер (вихід 77%).

Ідентичність сполуки формули QG, (екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

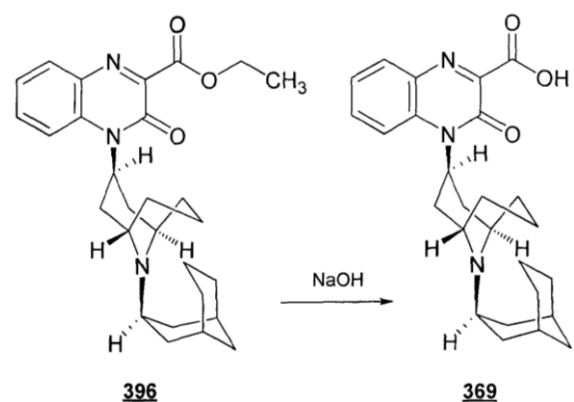
Сполука QG: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,52-1,85 (м, 10H), 1,96 (т, $J=6,59$ Гц, 4H), 3,10-3,19 (м, 1H).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QG (2680 мг, 15,93 ммоль) у толуолі (25 мл) при температурі приблизно 25°C додавали TEA (2,65 мл, 19,12 ммоль) і DPPA (4,51 мл, 19,12 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 70°C і перемішували протягом 1 години. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C і концентрували при зниженому тиску, одержуючи блідо-жовте масло, яке сушили при зниженому тиску при температурі приблизно 25°C. До масла додавали фенілметанол (4,77 мл, 45,9 ммоль, Sigma-Aldrich). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 90°C і перемішували протягом 1,5 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C і піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 2%:98% EtOAc:н-гексан до 10%:90% EtOAc:н-гексан, одержуючи 4270 мг сполуки формули QH у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 98%).

Ідентичність сполуки формули OH, бензил (екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Сполука QH: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,32 (тд, $J=12,25$, 3,71 Гц, 2H), 1,44-1,80 (м, 8H), 1,97-2,09 (м, 4H), 4,28-4,46 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 7,26-7,35 (м, 5H); PX/MS: $m/z=274,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 273).

В атмосфері водню, суміш сполуки формули QH (4456 мг, 16,30 ммоль), 10% паладію на вугіллі (694 мг, 0,652 ммоль) і EtOH (50 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Після відфільтрування Pd/C і промивання EtOH, суміш концентрували при зниженому тиску, досягаючи об'єму 20 мл. Розчин етанолу містив 2270 мг (16,30 ммоль) сполуки формули QA.



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 396 (вихід 8% за три стадії) і 369 (вихід 91%) одержували із сполуки формули LB з використанням, замість сполуки формули QA, (ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-аміну (QI).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 396, етил 4-((ендо)-9-((ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

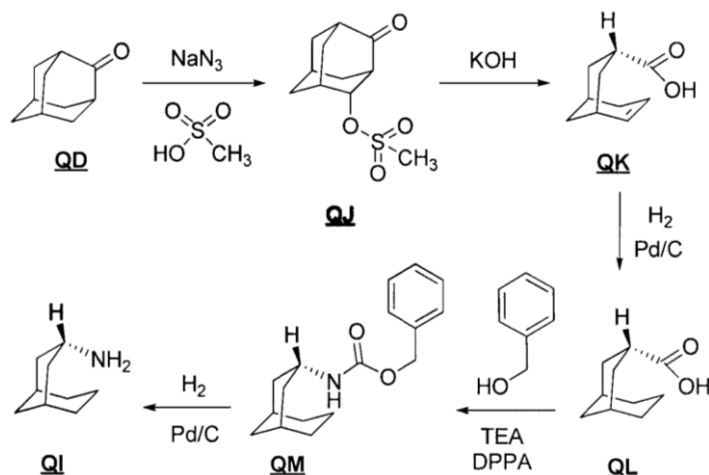
Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 396: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 0,98-1,12 (м, 5H), 1,26 (с, 1H), 1,43 (м, 7H), 1,57 (м, 1H), 1,75-1,85 (м, 5H), 2,10 (м, 5H), 2,40-2,45 (м, 1H), 2,72 (ш, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,53 (д, $J=10,11$ Гц, 2H), 4,51 (к, $J=7,07$ Гц, 2H), 5,20 (ш, 1H), 7,36 (т, $J=3,54$ Гц, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,93 (д, $J=8,08$ Гц, 1H); PX/MS: $m/z=464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 463).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 369, 4-((ендо)-9-((ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MS.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 369: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,89 (м, 1H), 1,27 (м, 4H), 1,40-1,52 (м, 2H), 1,66 (м, 5H), 1,85 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 2,28 (с, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 3,00 (т, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,69-3,74 (м, 1H), 4,16 (д, $J=10,11$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 7,56 (т,

$J=7,58$ Гц, 1H), 7,93 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 9,07 (т, $J=7,58$ Гц, 1H), 11,08 (с, 1H); PX/MC (100%, $t_r=1,55$ хв.): $m/z=436,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 436).

Сполуку формули QI одержували наступним чином:



В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули QD (6,0 г, 39,9 ммоль) у метансульфоновій кислоті (33,7 мл, 519 ммоль) при температурі 20°C додавали частинами азид натрію (2,726 г, 41,9 ммоль) протягом 2,5 годин. Після додавання, одержану реакційну суміш перемішували протягом 3 днів при 20°C. Потім, у реакційну суміш виливали (300 мл) льодяної води, одержуючи білий осад, який збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили протягом 6 годин при зниженому тиску при 40°C, одержуючи 5,63 г сполуки формули QJ у вигляді безбарвної твердої речовини з температурою плавлення 69-72°C (вихід 58%).

Ідентичність сполуки формули QJ, естеру 4-оксо-адамантан-2-іл метансульфонові кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QJ: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,75-2,12 (м, 9H), 2,31 (м, 1H), 2,41-2,50 (м, 2H), 2,58 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 3,05 (д, $J=6,59$ Гц, 3H), 4,80 (т, $J=3,55$ Гц, 1H).

До розчину сполуки формули QJ (5,63 г, 23,04 ммоль) у EtOH (100 мл), при температурі приблизно 25°C додавали розчин KOH (8,469 г, 151 ммоль) у воді (67 мл). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 110°C і перемішували протягом 12 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, додавали 10% водну HCl, доводячи показник pH до значень, що знаходяться в інтервалі від приблизно 3 до приблизно 4, і утворювався білий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою, концентрували при

зниженому тиску і сушили протягом 8 годин при зниженому тиску при 50°C, одержуючи 3,61 г сполуки формули QK у вигляді безбарвної твердої речовини з температурою плавлення 189-192°C (вихід 94%).

Ідентичність сполуки формули QK, (ендо)-біцикло[3.3.1]нон-6-ен-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QK: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,64 (м, 4H), 2,07-2,42 (м, 6H), 2,58 (т, $J=6,32$ Гц, 1H), 5,57-5,68 (м, 2H).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання сполуки формули QF, сполуку формули QL одержували із сполуки формули QK (вихід 99%).

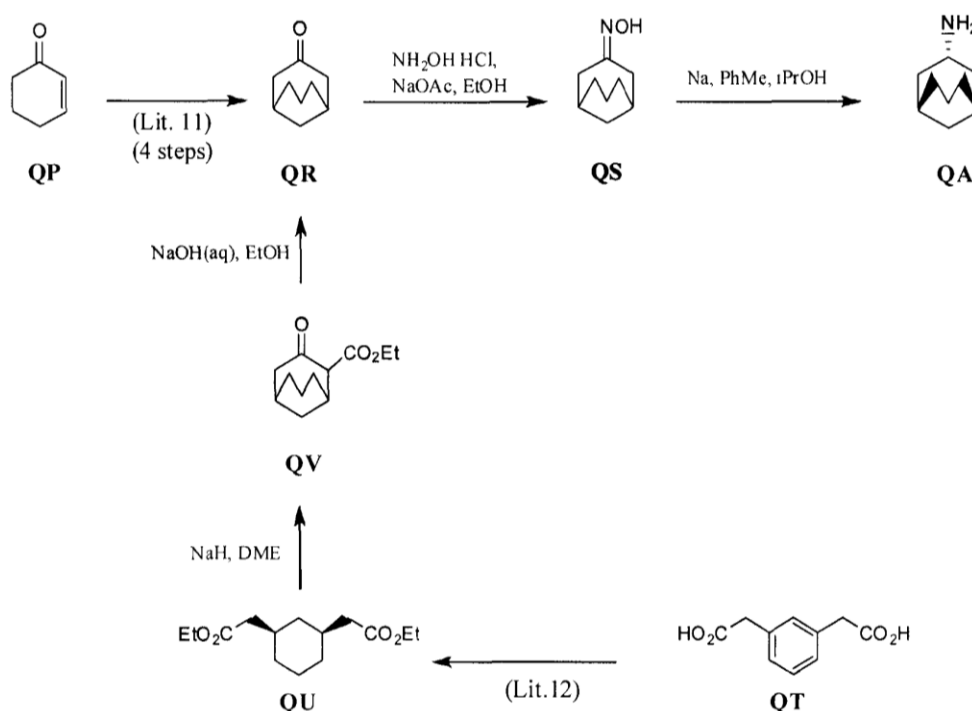
Ідентичність сполуки формули QL, (ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QL: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,17 (д, $J=13,18$ Гц, 1H), 1,37-1,82 (м, 10H), 2,12 (м, 4H), 2,51-2,60 (м, 1H).

За допомогою методики подібної до наведеної вище методики одержання сполуки формули QH, сполуку формули OM одержували із сполуки формули QL (вихід 90%).

Ідентичність сполуки формули QM, бензил (ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-ілкарбамату, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і PX/MC.

Сполука OM: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 1,31 (м, 2H), 1,44-1,76 (м, 9H), 2,04 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 4,31-4,40 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 7,28-7,39 (м, 5H); PX/MC: $m/z=274,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 273).



В атмосфері водню, суміш сполуки формули QM (4,11 г, 15,03 ммоль), 10% паладію на вугіллі (0,64 г, 0,601 ммоль) і EtOH (45 мл) перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 3 годин. Після відфільтрування Pd/C і промивання EtOH, суміш концентрували при зниженому тиску, досягаючи об'єму 10 мл. Розчин етанолу містив 2,093 г (15,03 ммоль) сполуки формули QI.

Альтернативно сполука формули QA може бути одержана за допомогою двох наступних методик синтезу, наведених нижче:

Сполука формули QR може бути одержана згідно з методиками наведеними в літературі, у "Покращені способи синтезу біцикло[3.3.1]нонан-3-ону". Mosose, Takefumi; Мюгаока, Osamu, Chemical Pharmaceutical Bulletin 26(1):288-295 (1978) (Літ. 11), виходячи із циклогексен-2-ону, QR. Сполука формули QR може також бути одержана, виходячи із діетилового естеру цис-циклогексан-1,3-діоцтової кислоти, як описано у Н. К. Hall, J. Org. Chem. 28:3213-3214 (1963) (Літ. 12).

Сполука формули QU може бути одержана наступним чином (Літ. 12):

До розчину феніл-1,3-діоцтової кислоти (QT, 50 г, 0,26 моль, TCI US) у етанолі (500 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (2 мл), при температурі приблизно 25°C. Одержану суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 24 годин. Після охолодження до температури приблизно 25°C, суміш концентрували, досягаючи до об'єму приблизно 200 мл, при зниженому тиску і розводили толуолом (400 мл). Розчин толуолу промивали водою (100 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл), і концентрували до сухого залишку у вакуумі, одержуючи проміжну сполуку, діетиловий естер феніл-1,3-діоцтової кислоти, у вигляді безбарвного масла (63 г, 98%).

Ідентичність проміжної сполуки, діетилового естеру феніл-1,3-діоцтової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Проміжна сполука, діетиловий естер феніл-1,3-діоцтової кислоти: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 7,26-7,3 (м, 1H), 7,18-7,21 (м, 3H), 4,15 (к, $J=7,1$ Гц, 4H), 3,6 (с, 4H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

Суміш діетилового естеру феніл-1,3-діоцтової кислоти (63 г, 0,25 моль) і діоксиду платини (2 г, 0,09 моль) у оцтовій кислоті (250 мл) дегазовували і перемішували в атмосфері водню при 30°C протягом 15 годин. Реакційну суміш продували аргонем і розбавляли водою (40 мл). Потім, шляхом фільтрації видаляли каталізатор і розчин концентрували до досягнення приблизно 200 мл. Одержану суміш потім розводили толуолом (400 мл). Суміш двічі промивали водою (по 100 мл для кожного), NaHCO_3 (по 100 мл для кожного) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи неочищений діетиловий естер цис-циклогексан-1,3-діоцтової кислоти QU у вигляді безбарвного масла (Літ. 12).

Ідентичність сполуки формули QU підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QU: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 4,15 (к, $J=7,2$ Гц, 4H), 2,17 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,4-1,9 (м, 7H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 6H), 0,83-0,92 (м, 2H), 0,71 (дд, $J=11,8, 11,9$ Гц).

Сполука формули QV може бути одержана наступним чином:

Діетиловий естер цис-циклогексан-1,3-діоцтової кислоти QU розчиняли у сухому DME (300 мл). До цього розчину, додавали гідрід натрію (15 г) і суспензію перемішували при 94°C протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш повільно виливали у воду з льодом (500 мл) і чотири рази екстрагували, використовуючи

EtOAc (по 200 мл для кожного екстрагування). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію і концентрували, одержуючи етиловий естер 3-оксобицикло[3.3.1]нонан-2-карбонової кислоти QV, який використовували без очищення у наступній стадії.

Альтернативне одержання біцикло[3.3.1]нонан-3-ону (QR):

Сполуку QV із попередньої реакції розчиняли у етанолі (150 мл). До цього розчину, додавали гідроксид натрію (30 г, 750 ммоль) у воді (150 мл) і суміш нагрівали до 70°C протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили насиченим водним розчином хлориду натрію (150 мл) і три рази екстрагували етером (по 150 мл для кожного екстрагування). Об'єднані органічні екстракти концентрували до сухого залишку у вакуумі, одержуючи біцикло[3.3.1]нонан-3-он QR у вигляді твердої речовини білого кольору (Вихід: 18 г, 51% із 1,3-фенілдіоцтової кислоти).

Ідентичність сполуки формули QR підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполука QR: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,52-1,31 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,70-1,56 (м, 5H), 1,54-1,32 (м, 2H).

Одержання біцикло[3.3.1]нонан-3-ону оксиму (QS)

В атмосфері азоту, до розчину QR (975 мг, 7,05 ммоль) у етанолі (40 мл) при температурі приблизно 25°C додавали ацетат натрію (1,157 мг, 14,11 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (980 мг, 14,11 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим NaHCO_3 , потім тричі екстрагували, використовуючи EtOAc (по 30 мл для кожного екстрагування). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і впарювали у вакуумі, одержуючи QS (800 мг,

76%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Оксим використовували у наступній реакції без очищення.

Ідентичність сполуки формули QS підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

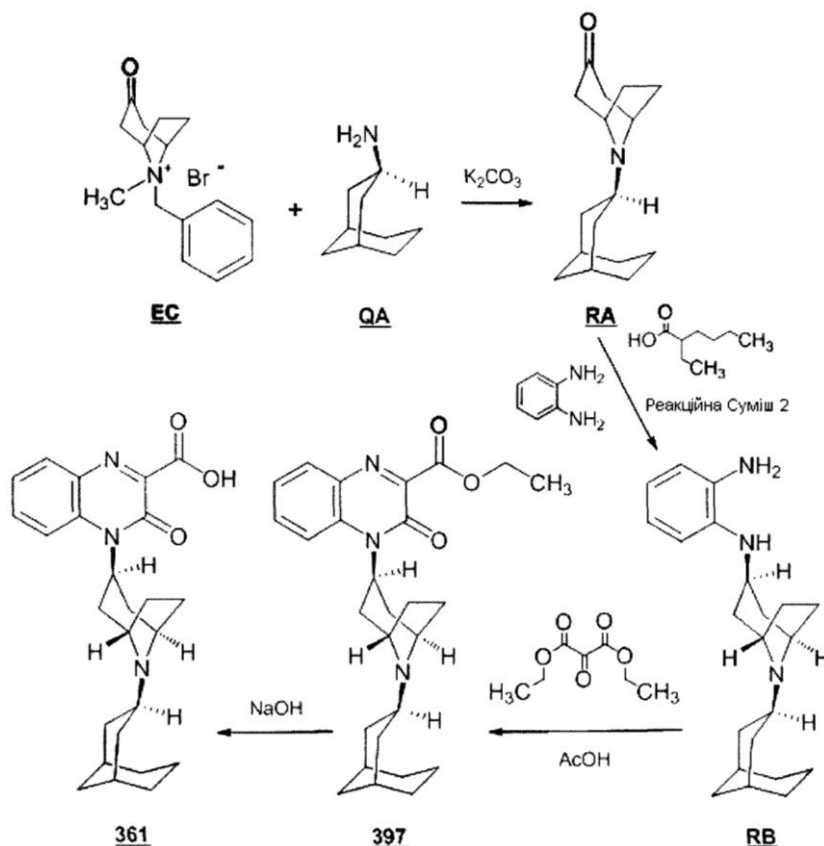
Сполука QS: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40 (м, 1H), 1,50-1,80 (м, 8H), 1,99-2,17 (м, 3H), 2,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,20 (д, $J=16,0$ Гц, 1H).

Альтернативне одержання біцикло[3.3.1]нон-3-іламіну (QA) (Пос: J, Med. Chem. 49:1781-1791 (2006)):

В атмосфері азоту, до суспензії натрію (2,401 г, 104 ммоль) у толуолі (20 мл), що кипить, при температурі приблизно 115°C додавали краплями протягом 30 хв. біцикло[3.3.1]нонан-3-ону оксим (QS, 1,60 г, 10,44 ммоль) у 2-пропанолі (8 мл). Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після завершення додавання розчину оксиму, краплями додавали 2-пропанол (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до кипіння поки витрачався весь Na, потім охолоджували до температури приблизно 25°C. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання H_2O (20 мл). Органічний шар відокремлювали і двічі промивали, використовуючи 1N HCl (по 30 мл для кожного промивання). Кислотний розчин підлугували шляхом додавання 2N NaOH (50 мл) і тричі екстрагували, використовуючи Et_2O (по 50 мл для кожного екстрагування). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим NaCl (50 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи біцикло[3.3.1]нон-3-іламін QA. Цю сполуку використовували у наступній стадії без очищення у розчині 2-пропанолу.

Ідентичність сполуки формули QA підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР. Сполука QA: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,20-1,70 (м, 10H), 1,90 (м, 4H), 3,38 (м, 1H).

5.43 Приклад 43



До суміші сполуки формули QA (2270 мг, 16,30 ммоль), K_2CO_3 (225,3 мг, 1,63 ммоль), EtOH (20 мл) і води (5 мл) при температурі приблизно 25°C додавали краплями суміш сполуки формули EC (5058 мг, 16,30 ммоль), EtOH (20 мл) і води (27 мл). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 90°C і перемішували протягом 4 годин. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, розбавляли насиченим водним $NaHCO_3$, потім двічі екстрагували, використовуючи EtOAc/воду (по 100 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 20%:80% EtOAc:н-гексан до 80%:20% EtOAc:н-гексан, одержуючи 2030 мг сполуки формули RA у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 50%).

Ідентичність сполуки формули RA, 8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нон-8-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-олу, підтверджували, використовуючи 1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука RA: 1H ЯМР: δ_H (400 МГц, $CDCl_3$): 1,79 (м, 12H), 2,26 (м, 8H), 2,87 (д, $J=13,64$ Гц, 2H), 3,52 (тд, $J=11,12$, 5,56 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H); РХ/МС: $m/z=248,5$ [$M+H$] $^+$ (Розр: 247).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули RA (2029 мг, 8,20 ммоль) у CH_2Cl_2 (25 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 1,2-

фенілендіамін (2661 мг, 24,61 ммоль) і 2-етилгексанову кислоту (1,971 мл, 12,30 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв., одержуючи реакційну суміш 1.

В атмосфері азоту, до розчину тетрагідроборату натрію (1241 мг, 32,8 ммоль) у CH_2Cl_2 (17 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2-етилгексанову кислоту (18,40 мл, 115 ммоль). Суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв., одержуючи реакційну суміш 2.

В атмосфері азоту, до реакційної суміші 1 при 0°C додавали краплями реакційну суміш 2 протягом 15 хв. періоду. Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 30 хв. Потім, реакційну суміш нагрівали до температури 60°C і перемішували протягом 16 годин. Після охолодження реакційної суміші до температури приблизно 25°C, додавали насичений водний $NaHCO_3$ (20 мл), суміш перемішували протягом 10 хв., потім двічі екстрагували 1М водним K_2CO_3 /EtOAc (по 150 мл для кожного екстрагування). Органічні частини об'єднували, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи жовте масло. Масло піддавали хроматографії, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 97%:3% $CHCl_3$:(10% NH_3 у MeOH) to 80%:20% $CHCl_3$:(10% NH_3 у MeOH), одержуючи 874 мг сполуки формули RB у вигляді

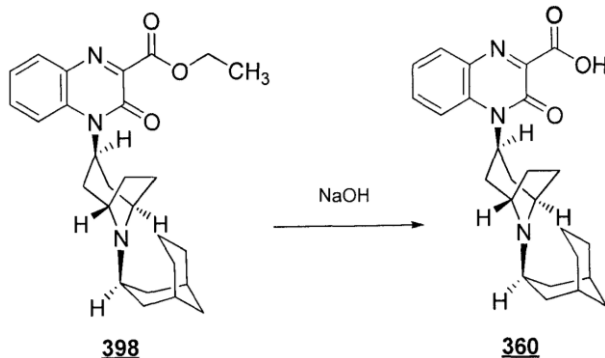
твердої аморфної речовини бідо-жовтого кольору (вихід 31%).

Ідентичність сполуки формули RB, N¹-((ендо)-8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Сполука RB: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 0,91 (м, 3H), 1,26-2,10 (м, 20H), 2,35 (м, 2H), 3,28-3,33 (м, 1H), 3,69 (м, 3H), 6,57 (д, J=7,58 Гц, 1H), 6,75 (м, 3H); РХ/МС: m/z=340,6 [M+H]⁺ (Розр: 339).

В атмосфері азоту, до розчину сполуки формули RB (870 мг, 2,56 ммоль) у ксилен (15 мл) при температурі приблизно 25°C додавали діетил 2-оксомалонат (0,494 мл, 3,07 ммоль) і АсОН (0,176 мл, 3,07 ммоль). Після додавання, одержану реакційну суміш нагрівали до температури 130°C і перемішували протягом 1 години. Потім, реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 25°C, розбавляли насиченим водним NaHCO₃, двічі екстрагували, використовуючи EtOAc (по 100 мл для кожного екстрагування), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи оранжеве масло. Масло хроматографували з використанням аміно-силікагелевої колонки (Yamazen Corp. W091-01), елюювали, використовуючи градієнт від 5%:95% EtOAc:н-гексан до 30%:70% EtOAc:н-гексан, одержуючи тверду речовину бідо-жовтого кольору. Тверду речовину розтирали з 1:4 Et₂O:н-гексаном і сушили при зниженому тиску при 70°C, одержуючи 343 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 397 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 30%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 397, етил 4-((ендо)-8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.



За допомогою методики подібної до методики, що описана вище, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 398 (вихід 4% за три стадії) і 360 (вихід 87%) одержували із сполуки формули ЕС, використовуючи замість сполуки формули QA, сполуку формули QI.

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 398, етил 4-((ендо)-8-((ендо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 397: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 0,83-0,88 (м, 1H), 1,26 (дд, J=33,09, 17,94 Гц, 3H), 1,51 (м, 11H), 1,91 (м, 8H), 2,20 (с, 3H), 2,79 (дт, J=11,62, 3,66 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 4,50 (к, J=7,07 Гц, 2H), 5,20 (ш, 1H), 7,34 (т, J=7,07 Гц, 1H), 7,61 (к, J=7,92 Гц, 2H), 7,91 (д, J=7,58 Гц, 1H); РХ/МС: m/z=450,1 [M+H]⁺ (Розр: 449).

До розчину заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 397 (343 мг, 0,763 ммоль) у етанолі (10 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2N водну NaOH (1,144 мл, 2,289 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 1 години. Потім, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок розбавляли водою (2 мл) з утворенням бідо-жовтого розчину, нейтралізували 2N водною HCl (1,144 мл) і піддавали дії ультразвуку, одержуючи білий осад. Осад збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили протягом 8 годин при зниженому тиску при 75°C, одержуючи 312 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 361 у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 97%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 361, 4-((ендо)-8-((екзо)-біцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 361: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 0,86 (м, 2H), 1,64 (м, 6H), 1,89 (м, 1H), 2,03 (дк, J=9,09, 2,44 Гц, 2H), 2,42 (м, 9H), 3,01 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 4,26 (д, J=1,01 Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=9,85, 5,81 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,58 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,59 Гц, 1H), 11,41 (с, 1H); РХ/МС (100%, t_r=1,38 хв.): m/z=422,5 [M+H]⁺ (Розр: 421,5).

3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 398: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 0,86 (дк, J=10,11, 2,69 Гц, 1H), 1,07 (м, 3H), 1,21-1,45 (м, 10H), 1,65-2,37 (м, 15H), 3,67 (т, J=2,53 Гц, 2H), 4,50 (к, J=7,07 Гц, 2H), 5,18 (ш, 1H), 7,35 (т, J=7,33

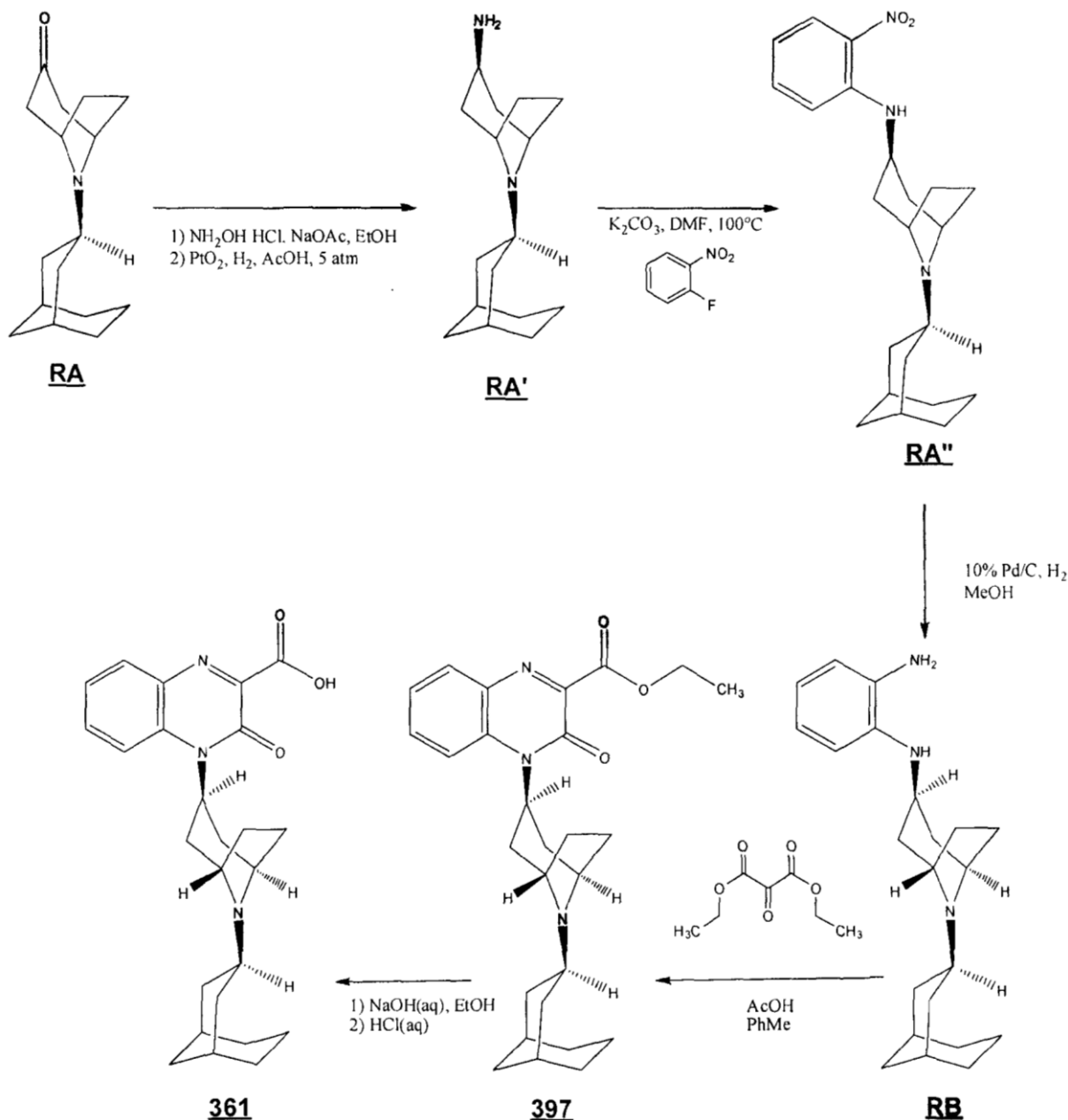
Гц, 1H), 7,60 (т, J=9,60 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,08 Гц, 1H); РХ/МС: $m/z=450,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 449).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 360, 4-((ендо)-8-((ендо)-біцикло[3.3.1]нон-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 360: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 0,84-0,88 (м, 4H), 1,38-1,46 (м, 1H), 1,54-1,65 (м, 3H), 2,27 (м,

6H), 2,46 (дт, J=12,80, 4,93 Гц, 3H), 2,95 (ш, 3H), 4,25 (с, 2H), 6,61 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,60, 5,05 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,44 (д, J=4,04 Гц, 1H), 11,55 (с, 1H); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=1,48$ хв.): $m/z=422,2$ $[M+H]^+$ (Розр: 421,5).

Альтернативно сполука RB і сполука 361 можуть бути синтезовані за допомогою альтернативної методики, продемонстрованої нижче:

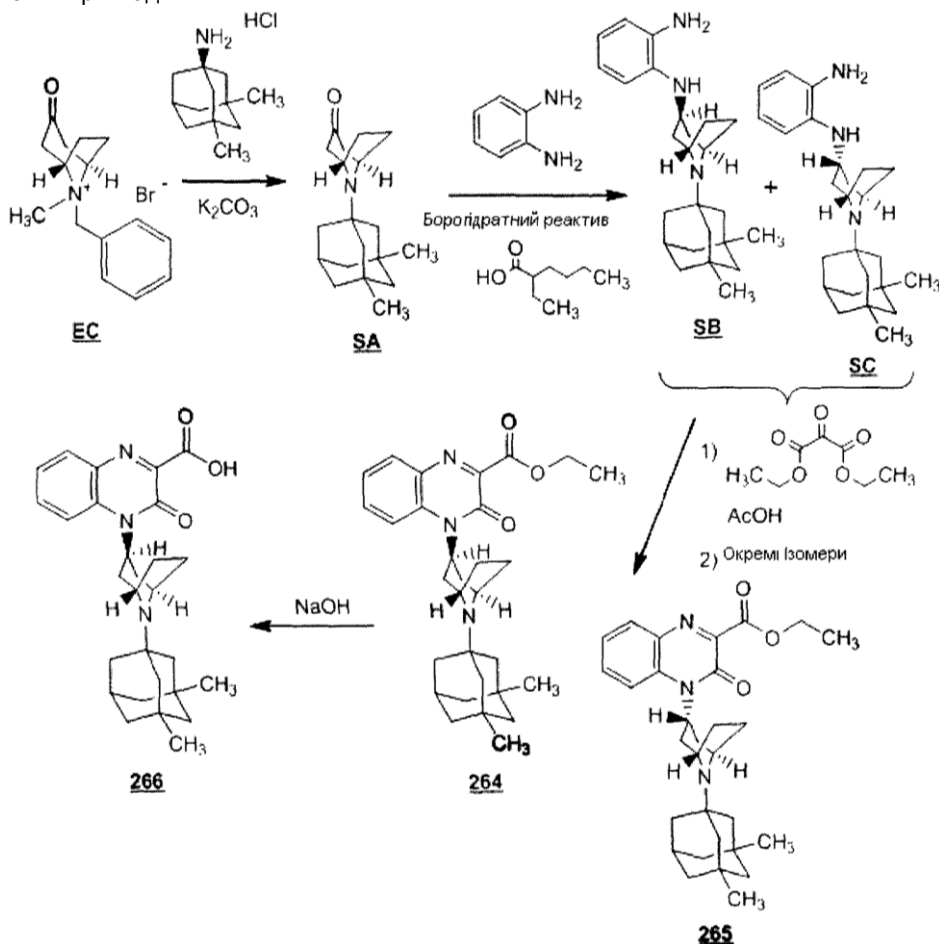


В альтернативній методиці, проміжна сполука, (RA), може бути перетворена на оксим, використовуючи гідрохлорид гідроксиламіну і ацетат натрію у етанолі і оксим відновлювали до одержання 8-екзо біцикло[3.3.1]нон-3-іл-8-ендо-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іламіну (RA') шляхом гідру-

вання з використанням оксиду платини в оцтовій кислоті в атмосфері водню при тиску 5 атмосфер. Проміжна сполука (RA') може бути піддана взаємодії з 2-фторнітробензолом і карбонатом калію у ДМФ з одержанням 8-екзо-біцикло[3.3.1]нон-3-іл-8-ендо-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іламіну (2-нітро-феніл)-

іл-8-ендо-азабіцкло[3.2.1]окт-3-іл)бензол-1,2-діамін (RB).

5.44 Приклад 44



іл]бензол-1,2-діаміну, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Сполуки SBSC: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 6,84-6,55 (4H, м), 3,90 (1H, м, ізомер 1 (SB)), 3,80 (1H, м, ізомер 2 (SCJ)), 3,69 (1H, м), 3,0 (3H, шс), 2,41 (1H, м), 2,20-2,04 (3H, м), 1,95-1,76 (5H, м), 1,62 (2H, м), 1,50-1,05 (12H, м), 1,36 (3H, с, ізомер 1 (SB)), 1,33 (3H, с, ізомер 2 (SQ)).

До одержаної вище SB:SC суміші (1,18 г, 3,1 ммоль) і толуолу (20 мл) додавали оцтову кислоту (0,2 мл, 3,41 ммоль), з наступним додаванням діетил 2-оксомалонату (0,72 мл, 4,66 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували, розбавляли, використовуючи EtOAc (100 мл), промивали 1М водним розчином K_2CO_3 (100 мл), сушили ($MgSO_4$) і випаровували до сухого залишку при зниженому тиску, одержуючи жовту смолу. За допомогою флеш-хроматографії смоли, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 400:100:10:1 гексани:EtOAc:MeOH:аміак одержували 420 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 264 (вихід 28%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 264, енд-N-[8-(3,5-

Сполука SA: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 3,95 (2H, м), 2,52 (2H, дд, $J=16,7, 6,7$ Гц), 2,28 (2H, дд, $J=16,7, 3,3$ Гц), 2,12 (1H, м), 1,80 (2H, м), 1,67-1,51 (9H, м), 1,37-1,23 (8H, м), 1,10 (2H, м), 0,86 (6H, с).

За допомогою методики подібної до методики одержання сполук формули DD і DE у Прикладі 13, одержували сполуки формули SB і SC, за винятком того, що замість сполуки формули DC, використовували сполуку формули SA, (вихід 85% 1:1 SB:SC).

Ідентичність сполуки формули SB:SC енде.екзо ізомерної суміші, N-[8-3,5-диметиладамантан-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-

диметиладамантан-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]бензол-1,2-діаміну, підтверджували, за допомогою ^1H ЯМР і ТШХ.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 264: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 7,92 (1H, дд, $J=8$, 1 Гц), 7,62 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,53 (1H, $J=8$ Гц), 7,34 (1H, дт, $J=8$, 1 Гц), 4,50 (2H, к, $J=8,9\text{H}_4$), 3,86 (1H, м), 2,23 (4H, м), 2,12 (1H, м), 1,83 (4H, м), 1,46 (2H, м), 1,43 (3H, т, $J=8,9$ Гц), 1,26 (9H, м), 1,10 (2H, м), 0,86 (6H, с); ТШХ (SiO_2) 400:100:10:1 гексани:EtOAc:MeOH:аміак: $R_f=0,26$ за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Потім, елюванням з використанням суміші 300:100:10:1 гексани:EtOAc:MeOH:аміак одержували 300 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 265 (вихід 20%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 265, екзо-N-[8-(3,5-диметиладамантан-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]бензол-1,2-діаміну, підтверджували, за допомогою ^1H ЯМР і ТШХ.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 265: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 8,34 (1H, шс), 7,91 (1H, дд, $J=9,2$, 1,2 Гц), 7,60 (1H, дт, $J=9,2$, 1,2

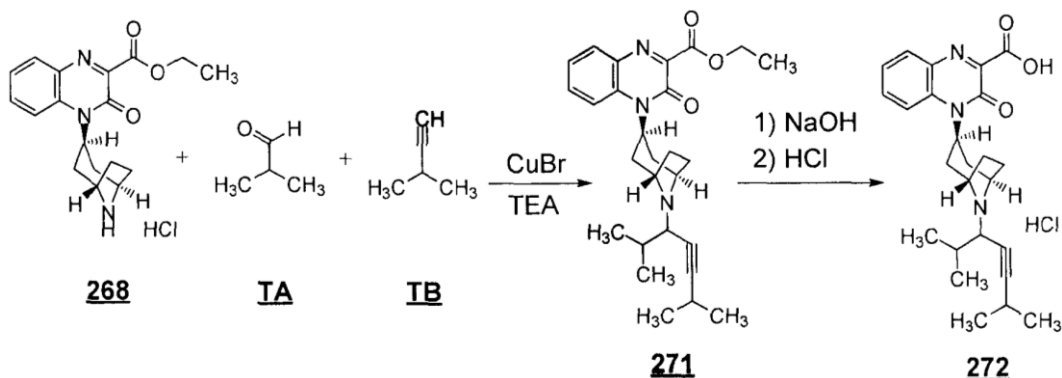
Гц), 7,33 (1H, дт, $J=9,2$, 1,2 Гц), 4,50 (2H, к, $J=8$ Гц), 3,91 (2H, м), 2,63 (2H, т, $J=16$ Гц), 2,15 (1H, м), 1,88-1,72 (9H, м), 1,56 (4H, м), 1,52 (2H, м), 1,43 (3H, т, $J=8$ Гц), 1,37-1,24 (8H, м), 1,13 (2H, м); ТШХ (SiO_2) 300:100:10:1 гексани:EtOAc:MeOH:аміак: $R_f=0,19$ за допомогою УФ-детектування, реактива Драгендорфа.

Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 266 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 264 за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 111 у Прикладі 5 (вихід 83%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 266, ендо-[8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 266: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 7,92 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,68 (1H, шс), 7,47 (1H, м), 4,85 (1H, шс), 3,56 (2H, м), 2,49-2,12 (6H, м), 2,12-1,52 (15H, м), 1,35 (2H, м).

5.45 Приклад 45



В сухій і продутий аргонем 10 мл пробірці суспендували CuBr (0,05 екв., Sigma-Aldrich) у сухому толуолі (2,5 мл) і перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 30 хв. Потім, додавали MS 4A молекулярні сита (200 мг), з наступним додаванням 3-метилбут-1-ину (TB, 2,0 екв., Sigma-Aldrich), ізобутиральдегіду (TA, 1,5 екв., Sigma-Aldrich), гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 268 (200 мг, 1,0 екв.) і TEA (1,2 екв.). Одержану реакційну суміш нагрівали до 60°C і струшували протягом 2 годин. Після відфільтрування молекулярних сит, суміш промивали діетиловим етером і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи 2:1 Et_2O :гексани, одержуючи заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 271, етил 4-((ендо)-8-(2,6-диметилгепт-4-ин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилат.

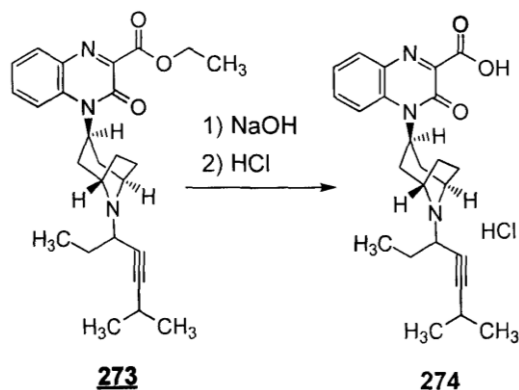
До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 271 і EtOH (2 мл) при 0°C додавали 2N водну NaOH (0,3 мл). Одержану реакційну

суміш перемішували протягом 1 години, в той час як її температура підвищувалася від 0°C до приблизно 25°C . Потім, реакційну суміш розбавляли CHCl_3 (20 мл) і нейтралізували 1N водною HCl . Органічну частину відокремлювали, концентрували при зниженому тиску і сушили, одержуючи 50 мг гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 272 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 20% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 272, 4-((ендо)-8-(2,6-диметилгепт-4-ин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 272: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, CDCl_3): 11,4 (ш, 1H, HCl), 8,38 (д, 1H, $J=8,9$ Гц), 8,14 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,83 (дд, 1H, $J=7,2$ Гц, 8,8 Гц), 7,48 (дд, 1H, $J=8,1$ Гц, 8,3 Гц), 6,72-6,78 (м, 1H), 4,35-4,38 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 3,52-3,53 (м, 1H), 3,0-3,08 (м, 2H), 2,18-2,6 (м, 8H), 1,25 (д, 3H, $J=6,8$ Гц), 1,13-

1,16 (м, 6H), 1,06 (д, 3H, J=6,6 Гц); РХ/МС (100%, $t_r=5,897$): $m/z=423,6$ $[M+H]^+$.



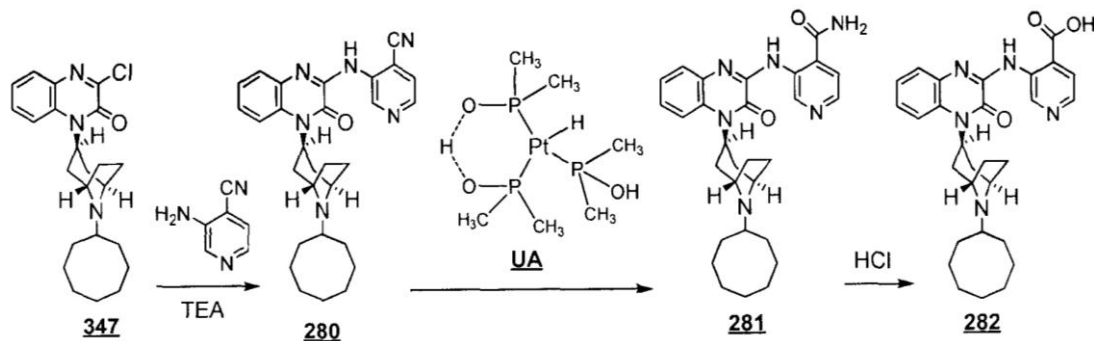
Заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 273, етил 4-((ендо)-8-(6-метилгепт-4-ин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилат, одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки

268, використовуючи замість ізобутиральдегіду, пропіональдегід (Sigma-Aldrich). Потім, за допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 272, гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 274 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 273, (вихід 30% за дві стадії).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 274, 4-((ендо)-8-(6-метилгепт-4-ин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 274: ^1H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl_3): 12,02 (ш, 1H, HCl), 8,44 (д, 1H, J=8,3 Гц), 8,24 (дд, 1H, J=1,5 Гц, 8,2 Гц), 7,93-7,97 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 6,66-6,71 (м, 1H), 4,55-4,58 (м, 1H), 4,09-4,13 (м, 1H), 3,54-3,59 (м, 1H), 3,02-3,14 (м, 2H), 2,36-2,72 (м, 8H), 1,21-1,26 (м, 6H), 1,16 (т, 3H, J=7,5 Гц); РХ/МС (100%, $t_r=5,506$): $m/z=408,6$ $[M+H]^+$.

5.46 Приклад 46



За допомогою методики подібної до використуваної у Прикладі 15, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 280 одержували із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 347, використовуючи замість гідрохлориду серинаміду, 3-аміноізонікотинітрил (Sigma-Aldrich), (вихід 94%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 280, 3-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ізонікотинітрил, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 280: ^1H ЯМР: δ_H (CDCl_3): 10,38 (1H, с), 9,00 (1H, с), 8,44 (1H, т, J=2,50 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,00 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,60 Гц), 7,48 (1H, д, J=5,00 Гц), 7,40 (1H, т, J=8,00 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,00 Гц), 5,20 (1H, м), 3,69 (2H, с), 2,31 (5H, м), 2,05 (2H, м), 1,85-1,50 (16H, м); РХ/МС: $m/z=483$ $[M+H]^+$ (Розр: 482,6).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 280 (327 мг, 0,678 ммоль), EtOH (4 мл) і води (2,0 мл) при температурі приблизно 25°C додавали комплекс платини з каталітичною активністю UA (14,5 мг, 0,034 ммоль), одержаний

згідно з T. Ghaffar і A.W. Parkins, Tetrahedron Let., 36(47):8657-8660 (1995). Одержану реакційну суміш нагрівали до 80°C і перемішували протягом 8 годин, потім концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. Залишок хроматографували, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи з градієнтом від 97%:3% CHCl_3 :MeOH до 90%:10% CHCl_3 :MeOH, одержуючи 298 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 281 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 281, 3-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)ізонікотинаміду, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 281: ^1H ЯМР: δ_H ($\text{DMSO}-d_6$): 11,76 (1H, с), 10,36 (1H, с), 8,49 (1H, с), 8,38 (1H, т, J=2,40 Гц), 7,97 (1H, с), 7,68 (2H, м), 7,44 (2H, м), 7,31 (1H, т, J=7,20 Гц), 5,20 (1H, ш), 3,65 (2H, с), 2,50-1,90 (7H, м), 1,90-1,30 (16H, м); РХ/МС: $m/z=501$ $[M+H]^+$ (Розр: 500,6).

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 281 (150 мг, 0,300 ммоль) і води (1,0 мл) при 0°C додавали концентровану водну

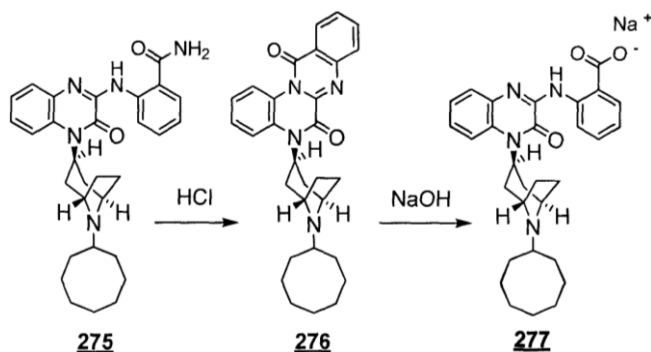
HCl (2 мл, 65,8 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до 80°C і перемішували протягом 3 годин. Потім, після нейтралізації реакційної суміші охолодженою (0°C) 2N водною NaOH, утворювався білий осад. Осад фільтрували, промивали водою, промивали MeOH і сушили при зниженому тиску, одержуючи 80 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 282 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 53%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 282, 3-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-іламіно)ізонікотинової кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 282: ^1H ЯМР: δ_{H} (DMSO- d_6): 11,66 (1H, с), 10,54 (1H, с), 10,45 (0,9H, с), 9,60 (0,1H, м), 8,44 (1H, д, $J=5,00$ Гц), 7,97 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=8,00$ Гц), 7,44 (1H, т, $J=8,00$ Гц), 7,36 (1H, т, $J=8,00$ Гц), 5,96 (1H, м), 4,22 (2H, м), 2,95 (1H, м), 2,70 (2H, м), 2,50-1,40 (20H, м); РХ/МС (97%, $t_{\text{r}}=1,35$ хв.). $m/z=502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 501,6).

5.47 Приклад 47



За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 281 у Прикладі 46, заміщену хіноксаліном піперидинову сполуку 275, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)бензамід, одержували, за винятком того, що замість 3-аміноізонікотинотрилу, використовували 2-амінобензонітрил.

До суміші заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 275 (165 мг, 0,330 ммоль) і води (4 мл) при 0°C додавали концентровану водну HCl (4 мл, 47,4 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 25°C і перемішували протягом 1 години. Потім, після нейтралізації реакційної суміші охолодженою (0°C) 2N водною NaOH, утворювався білий осад. Осад фільтрували, промивали водою і сушили при зниженому тиску, одержуючи 138 мг сполуки формули 276 у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 81%).

Ідентичність сполуки формули 276, 5-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-5Н-хіноксаліно[2,1-*b*]хіназолін-6,12-діону, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Сполука 276: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO): 10,05 (0,8H, с), 9,34 (0,2H, с), 8,77 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,32 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,98 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,71 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,50 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,30 (1H, т,

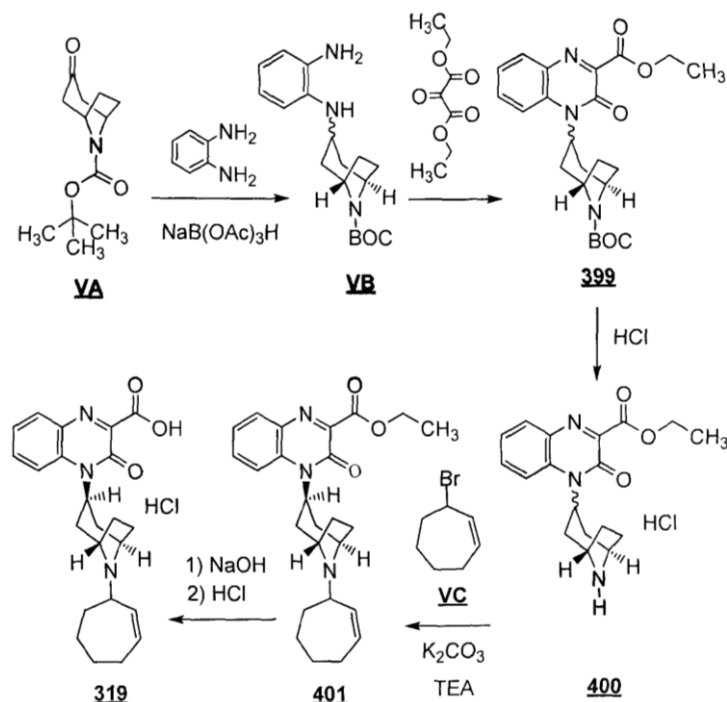
$J=8,0$ Гц), 5,48 (0,8H, м), 4,93 (0,2H, м), 4,26 (2H, м), 2,96 (1H, м), 2,76 (2H, м), 2,50-1,40 (20H, м); РХ/МС (97%, $t_{\text{r}}=1,73$ хв.): $m/z=483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 482,3).

До суміші сполуки формули 276 (90 мг, 0,186 ммоль) і MeOH (4 мл) при температурі приблизно 25°C додавали 2N водну NaOH (1,86 мл, 3,73 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до температури 80°C, перемішували протягом 66 годин, концентрували при зниженому тиску і розбавляли водою (5 мл), осаджуючи тверду речовину білого кольору. Осад фільтрували і промивали водою, одержуючи 86 мг натрієвої солі заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 277 (вихід 88%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 277, 2-(4-((ендо)-8-циклооктил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-іламіно)бензойної кислоти, підтверджували, використовуючи ^1H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 277: ^1H ЯМР: δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6): 14,48 (1H, с), 9,15 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,30 (2H, м), 7,23 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 6,93 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 5,10 (1H, ш), 3,65 (2H, м), 3,00 (1H, м), 2,50-1,40 (22H, м); РХ/МС (100%, $t_{\text{r}}=2,24$ хв.): $m/z=501$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Розр: 500,3).

5.48 Приклад 48



В атмосфері аргону, суміш трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (VA, 9 г, 3B Scientific Corp., Libertyville, IL), 1,2-фенілендіаміну (9 г) і триацетоксидоборогідриду натрію (20 г) перемішували при приблизно 25°C. До цієї суміші, додавали оцтову кислоту (4 мл) і одержану реакційну суміш перемішували при температурі приблизно 25°C протягом 5 годин. Реакційну суміш гасили водою (20 мл) і MeOH (1 мл), одержуючи сполуку формули VB, суміш ендо і екзо ізомерів, яку використовували наступним чином. Органічну частину відокремлювали, концентрували при зниженому тиску і повторно розчиняли у толуолі (100 мл) і AcOH (6 мл). До цієї суміші, дожавали діетил 2-оксомалонат (16 мл) при температурі 0°C, потім реакційну суміш нагрівали до 100°C і перемішували протягом 3 годин. Після охолодження до приблизно 25°C, суміш фільтрували через морський пісок, промивали діетиловим етером (50 мл) і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. За допомогою хроматографії залишку, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 гексани:Et₂O одержували 13,0 г заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 399, суміш ендо і екзо ізомерів етил 4-(8-(трет-бутоксикарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, у вигляді коричневого масла. Масло розчиняли у 1,4-діоксані (150 мл), обробляли, використовуючи 4N HCl у 1,4-діоксані (15 мл) і витримували при 40°C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розтирали з діетиловим етером, одержуючи 7,0 г гідрохлориду заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 400, суміш ендо і екзо ізомерів етил 4-(8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-

дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 48% за три стадії).

Реакційну суміш заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 400 (200 мг), 3-бромочиклогепт-1-ену (VC, 2 екв.), K₂CO₃ (1,0 г), TEA (1 мл) і ацетонітрилу (4 мл) струхували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш розводили, використовуючи EtOAc (10 мл), фільтрували і концентрували при зниженому тиску, одержуючи залишок. За допомогою хроматографії залишку, використовуючи колонку на силікагелі, елюючи сумішшю 1:1 гексани:Et₂O одержували 150 мг заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 401, етил 4-((ендо)-8-(циклогепт-2-еніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбоксилату, у вигляді масла (вихід 65%).

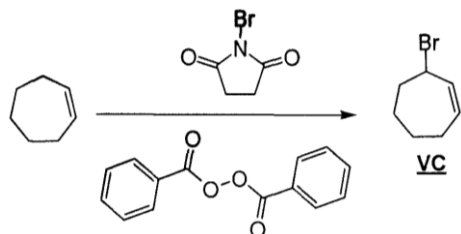
За допомогою методики подібної до методики одержання заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 174 у Прикладі 7, із заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 401 одержували гідрохлорид заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 319 (вихід 64%).

Ідентичність заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 319, 4-((ендо)-8-(циклогепт-2-еніл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-2-карбонової кислоти, підтверджували, використовуючи ¹H ЯМР і РХ/МС.

Заміщена хіноксаліном піперидинова сполука 319: ¹H ЯМР: δ_H (400 МГц, CDCl₃): 13,8 (ш, 1H, COOH), 12,18 (ш, 1H, HCl), 8,43 (д, 1H, 8,8 Гц), 8,24 (дд, 1H, 1,5 Гц, 8,2 Гц), 7,96 (ддд, 1H, 1,5, 7,2 Гц, 8,8 Гц), 7,61 (ддд, 1H, 0,8, 8,1, 8,3 Гц), 6,6-6,68 (м, 1H), 6,12-6,24 (м, 2H), 4,22-4,28 (м, 2H), 3,54-3,58 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 2H), 2,42-2,55 (м,

4H), 2,32-2,36 (м, 2H), 2,18-2,24 (м, 2H), 2,06-2,12 (м, 2H), 1,4-1,72 (м, 4H); PX/MC (100%, $t_r=4,881$ хв.): $m/z=394,5$ $[M+H]^+$.

Сполуку формули VC одержували наступним чином:



Реакційну суміш циклогептену (12 г, Sigma-Aldrich), N-бромсукциніміду (23 г, Sigma-Aldrich) і бензоїлпероксиду (0,5 г, Sigma-Aldrich) у 100 мл CCl_4 нагрівали при $80^\circ C$ протягом 2 годин. Після охолодження до приблизно $25^\circ C$, суміш фільтрували, двічі промивали, використовуючи $NaHCO_3$ (по 40 мл для кожного промивання), концентрували при зниженому тиску і відганяли при $40^\circ C$ при тиску 2 ммHg, одержуючи 15 г сполуки формули VC у вигляді безбарвного масла.

5.49 Приклад 49: In vitro дослідження зв'язування ORL-1 рецепторів

Методики дослідження зв'язування ORL-1 рецептора: Мембрани з рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують людиноподібний опіоїдний рецептор (ORL-1) (Receptor Biology), одержували шляхом лізису клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (у чашці розміром 10 мл/10 см), після чого гомогенізували, використовуючи гомогенізатор тканин/тефлоновий товчачик. Мембрани збирали центрифугуванням при $30.000 \times g$ протягом 15 хв. при $4^\circ C$ і залишок ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Концентрації протеїну визначали, використовуючи реактив для дослідження протеїну BioRad з телячим сироватковим альбуміном, як стандартом. Аліквоти мембран ORL-1 рецептора зберігали при $-80^\circ C$.

Для досліджень зв'язування радіолігандів (скринінг та дозо-витіснення) використовували 0,1 нМ $[^3H]$ -ноцицептин (NEN; 87,7 Ci/ммоль) з 10-20 мкг мембранного протеїну/лунку в кінцевому об'ємі буфера для зв'язування 500 мкл (10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 5% ДМСО, 50 mM HEPES, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування вимірювали у присутності 10 нМ неміченого ноцицептину (American Peptide Company). Всі реакції проводили у 96-лункових глибоких поліпропіленових планшетах протягом 1 години при приблизно $25^\circ C$. Реакції зв'язування зупиняли шляхом швидкого фільтрування через 96-лункові Unifilter GF/C фільтрувальні планшети (Packard), попередньо просочені у 0,5% поліетиленіміні (Sigma). Збирання здійснювали, використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Packard) з наступним триразовим фільтрувальним промиванням, використовуючи 500 мкл охолодженого льодом буфера для зв'язування. Фільтрувальні планшети потім сушили при $50^\circ C$ протягом 2-3 годин.

Додавали сцинтиляційний коктейль із розрахунку п'ятдесят мкл/лунка (BetaScint; Wallac) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку. Дані скринінгу і експериментів дозо-витіснення аналізували, використовуючи програмне забезпечення Microsoft Excel, та будують емпіричної кривої по точках у GraphPad PRISM™, v. 3.0, відповідно, або місцевої функції для будування конкурентної кривої зв'язування в одному місці по точках.

Дані зв'язування з ORL-1 рецептором: Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки у одному з втілень будуть мати зв'язувальну здатність (K_i) для людського ORL-1 рецептора приблизно 1000 нМ або менше, або в іншому втіленні приблизно 500 нМ або менше. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 300 або менше для зв'язування з ORL-1 рецепторами. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 35 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 20 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 15 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 0,4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 0,1 або менше.

5.50 Приклад 50: In vitro дослідження функціональної активності ORL-1 рецептора

Методики $[^3S]$ GTP-γS дослідження функціонального зв'язування ORL-1 рецептора: Мембрани з рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують людиноподібний опіоїдний рецептор (ORL-1) (Receptor Biology), одержували шляхом лізису клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (у чашці розміром 10 мл/10 см), після чого гомогенізували, використовуючи гомогенізатор тканин/тефлоновий товчачик. Мембрани збирали центрифугуванням при $30.000 \times g$ протягом 15 хв. при $4^\circ C$ і залишок ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Концентрації протеїну визначали, використовуючи реагент для дослідження протеїну BioRad з телячим сироватковим альбуміном, як стандартом. Аліквоти мембран ORL-1 рецептора зберігали при $-80^\circ C$.

Дослідження функціонального зв'язування проводили за наступною методикою. Розчин мембран ORL-1 одержували послідовним додаванням кінцевої концентрацій 0,066 мкг/мкл ORL-1 мембранного протеїну, 10 мкг/мл сапоніну, 3 мкМ GDP і 0,20 нМ [³⁵S]GTPγS до буферу для зв'язування (100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 20 мМ HEPES, pH 7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190 мкл/лунку) переносили до поліпропіленових 96-лункових неглибоких планшетів, що містять 10 мкл 20× концентрованих готових розчинів агоніста/ноцицептину, одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30 хв. при температурі приблизно 25°C при струшуванні. Реакції зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових Unifilter GF/B фільтрувальних планшетах (Packard), використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Packard) і після чого три рази промивали 200 мкл охолодженого льодом буфера для зв'язування (10 мМ NaH₂PO₄, 10 мМ Na₂HPO₄, pH 7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50 °C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (BetaScint;Wallac) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв./лунку. Дані аналізували за допомогою емпіричних функцій сигмоїдальної дозозалежної кривої у GraphPad PRISM v. 3.0 або місцевої функції для будування нелінійної сигмоїдальної дозозалежної кривої.

Дані функціонування ORL-1 рецептора: ORL-1 GTP EC₅₀ означає концентрацію сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки по відношенню до ORL-1 рецептора. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки типово будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 5000 або менше для стимулювання функції ORL-1 опіоїдного рецептора. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 80 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 35 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 15 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення

ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 0,4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 0,1 або менше.

ORL-1 GTP Emax (%) означає максимальну дію, що викликає сполука, порівняно з дією викликаного ноцицептином, стандартним ORL-1 агоністом. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 50%. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 75%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 85%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 95%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) приблизно 100% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) приблизно 110% або більше. Типово, заміщена хіноксаліном піперидинова сполука, згідно з винаходом, що діє як частковий агоніст, буде мати значення ORL-1 GTP Emax (%) менше, ніж приблизно 10%. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, що діють як часткові агоністи, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) менше, ніж приблизно 20%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, що діють як часткові агоністи, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) менше, ніж приблизно 30%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, що діють як часткові агоністи, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) менше, ніж приблизно 40%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, що діють як часткові агоністи, будуть мати значення ORL-1 GTP Emax (%) менше, ніж приблизно 50%.

5.51 Приклад 51: In vitro дослідження мюопіоїдного рецептора

Методики дослідження зв'язування мюопіоїдного рецептора: Для дослідження дозозвитіснювального зв'язування радіоліганду для μ рецепторів використовували 0,2 нМ [³H]-дипренорфіну (NEN, Boston, MA) з 5-20 мг мембранного протеїну/лунку в кінцевому об'ємі буфера для зв'язування 500 мкл (10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 5% ДМСО, 50 мМ HEPES, pH 7,4). Реакції проводили у відсутності або присутності концентрацій, що збільшуються, неміченого налоксону. Всі реакції проводили в 96-лункових глибоких поліпропіленових планшетах протягом 1-2 годин при температурі приблизно 25°C. Реакції зв'язування зупиняли шляхом швидкого фільтрування через 96-лункові Unifilter GF/C фільтрувальні планшети (Packard, Meriden, CT), попередньо просочені в 0,5% поліетиленіміні,

використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Brandel, Gaithersburg, Md.) з наступним триразовим фільтрувальним промиванням, використовуючи 500 мкл охолодженого на льоду буфера для зв'язування. Фільтрувальні планшети потім сушили при 50 °C протягом 2-3 години. Додавали BetaScint сцинтиляційний коктейль (Wallac, Turku, Finland) (50 мкл/лунку) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку. Дані аналізували за допомогою емпіричних функцій конкурентної кривої зв'язування в одній точці у GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, Calif.) або місцевої функції для будування конкурентної кривої зв'язування в одному місці по точках.

Дані зв'язування μ -опіоїдного рецептора: Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 3000 або менше для зв'язування μ -опіоїдних рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 650 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 525 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 250 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 0,1 або менше.

5.52 Приклад 52: In vitro дослідження функціонування μ -опіоїдного рецептора

Методики функціональних досліджень μ -опіоїдного рецептора: [35 S]GTP γ S функціональні дослідження проводили, використовуючи свіжо розморожені мембрани μ -рецепторів. Реакції дослідження одержували послідовним додаванням наступних реактивів до буфера для зв'язування (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льоду (вказані кінцеві концентрації): мембранного протеїну (0,026 мг/мл), сапоніну (10 мг/мл), GDP (3 mM) і [35 S]GTP γ S (0,20 нМ; NEN). Одержаний мембранний розчин (190 мкл/лунку) переносили до 96-лункових неглибоких поліпропіленових планшетів, що містять 10 мкл 20× концентрованих готових розчинів агоніста DAMGO ([D-Ala², N-метил-Phe⁴ Cly-ol⁵]енкефалін), одержаних у диметилсульфоксиді (ДМСО). Планшети інкубували протягом 30 хв. при температурі 25°C при струшуванні. Реакції зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових Unifilter GF/B фільтрувальних планшетах (Packard,

Meriden, Conn.), використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Brandel, Gaithersburg, Md.), після чого три рази промивали, використовуючи 200 мкл охолодженого на льоду буфера для зв'язування (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали BetaScint сцинтиляційний коктейль (Wallac, Turku, Finland) (50 мкл/лунку) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку. Дані аналізували, за допомогою емпіричних функцій сигмоїдальної дозо-залежної кривої у GraphPad PRISM v. 3.0 або місцевої функції для будування нелінійної сигмоїдальної дозо-залежної кривої.

Дані функціонування μ -опіоїдних рецепторів: μ GTP EC₅₀ означає концентрацію сполуки, що забезпечує 50% від максимальної відповіді для сполуки по відношенню до μ -опіоїдного рецептора. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки типово будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 5000 або менше для стимулювання функції μ -опіоїдних рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 4100 або менше. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 3100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 2000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 10 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 1 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 0,4 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP EC₅₀ (нМ) приблизно 0,1 або менше.

μ GTP Emax (%) означає максимальну дію, що викликає сполука, порівняно з дією, викликованою DAMGO, стандартним μ агоністом. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом, будуть мати значення μ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 10%. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 20%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 50%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 65%. В ін-

шому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP E_{max} (%) більше, ніж приблизно 75%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP E_{max} (%) більше, ніж приблизно 88%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення μ GTP E_{max} (%) приблизно 100% або більше.

5.53 Приклад 53: In vitro дослідження зв'язування каппа-опіоїдних рецепторів

Методики досліджень зв'язування к-опіоїдних рецепторів: Мембрани з рекомбінантних HEK-293 клітин, що експресують людські каппа-опіоїдні рецептори (каппа) (клоновані самостійно), одержували шляхом лізису клітин в охолодженому на льоду гіпотонічному буфері (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (у чашці розміром 10 мл/10 см), потім гомогенізували, використовуючи гомогенізатор тканин/тефлоновий товчачик. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000×g протягом 15 хв. при 4 °C і залишок ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Концентрації протеїну визначали, використовуючи реактив для дослідження протеїну BioRad з телячим сироватковим альбуміном, як стандартом. Аліквоти мембран каппа рецептора зберігали при -80°C.

Для дослідження дозо-витіснювального зв'язування радіоліганду, використовували 0,4-0,8 nM [³H]-U69.593 (NEN; 40,0 Сі/ммоль) з 10-20 мкг мембранного протеїну (рекомбінантний каппа-опіоїдний рецептор, що експресується в HEK 293 клітинах; одержували самостійно) в кінцевому об'ємі зв'язування буфера 200 мкл (5% ДМСО, 50 mM основи Трізма, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ неміченого налоксону або U69.593. Всі реакції проводили в 96-лункових поліпропіленових планшетах протягом 1 години при температурі приблизно 25°C. Реакції зв'язування зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/C (Packard), попередньо просочених в 0,5% поліетиленіміні (Sigma). Збирання здійснювали, використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Packard) з наступним п'ятиразовим фільтрувальним промиванням, використовуючи 200 мкл охолодженого на льоду буфера для зв'язування. Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 1-2 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint20; Packard) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку.

Дані зв'язування к-опіоїдних рецепторів: В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, будуть мати суттєву активність по відношенню до к рецепторів. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 20.000 або менше для к рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) при-

лизно 5000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 300 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 20 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 15 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (nM) приблизно 10 або менше.

5.54 Приклад 54: In vitro дослідження функціонування каппа-опіоїдних рецепторів

Методики досліджень функціонування к-опіоїдних рецепторів: [³⁵S]GTPγS функціональні дослідження зв'язування проводили наступним чином. Мембранний розчин каппа-опіоїдних рецепторів одержували шляхом послідовного додавання кінцевих концентрацій 0,026 мкг/мкл каппа мембранного протеїну (приготованого самостійно), 10 мкг/мл сапоніну, 3 мкМ GDP і 0,20 nM [³⁵S]GTPγS до буфера для зв'язування (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190 мкл/лунку) переносили у 96-лункові неглибокі поліпропіленові планшети, які містять 10 мкл 20х разів концентрованого готового розчину агоніста DAMGO, виготовленого у диметилсульфоксиді (ДМСО). Планшети інкубували протягом 30 хвилин при температурі приблизно 25°C при струшуванні. Реакції зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових Unifilter GF/C фільтрувальних планшетах (Packard), використовуючи 96-лунковий планшет для збору тканин (Packard) і після чого планшети промивали тричі, використовуючи 200 мкл буфера для промивання, охолодженого на льоду (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Після цього фільтрувальні планшети сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint20, Packard) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку.

Дані функціонування к-опіоїдних рецепторів: к GTP EC₅₀ означає концентрацію сполуки, яка забезпечує 50% максимальної відповіді к-опіоїдних рецепторів на сполуку. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки типово будуть мати значення к GTP EC₅₀ (nM) приблизно 20.000 або менше стимулювання функції к опіоїдних рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення к GTP EC₅₀ (nM) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення к GTP EC₅₀

(нМ) приблизно 5000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 2000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 1500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 800 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 300 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 25 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP EC}_{50}}$ (нМ) приблизно 10 або менше.

$K_{\text{GTP Emax}}$ (%) означає максимальну дію, що викликає сполука, порівняно з дією, викликану U69.593. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки згідно з винаходом, будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 10%. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 15%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 30%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 40%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 45%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 75%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) більше, ніж приблизно 90%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення $K_{\text{GTP Emax}}$ (%) приблизно 100% або більше.

5.55 Приклад 55: *In vitro* дослідження зв'язування дельта-опіоїдних рецепторів

Методики досліджень зв'язування δ -опіоїдних рецепторів: Для дослідження дозозвитіснювального зв'язування радіоліганду використовували 0,2 нМ [^3H]-налтриндол (NEN; 33,0 Сі/ммоль) з 10-20 мкг мембранного протеїну (рекомбінантний дельта-опіоїдний рецептор, що експресується в CHO-K1 клітинах; Perkin Elmer) в кінцевому об'ємі буфера для зв'язування 500 мкл (5 мМ MgCl_2 , 5% ДМСО, 50 мМ основи Трізма, pH 7,4). Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 25 мкМ неміченого налоксону. Всі реакції

проводили в 96-лункових глибоких поліпропіленових планшетах протягом 1 години при температурі приблизно 25°C. Реакції зв'язування зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових Unifilter GF/C фільтрувальних планшетах (Packard), попередньо просочених у 0,5% поліетиленіміні (Sigma). Збирання проводили, використовуючи 96-лунковий збирач тканини (Packard) з наступним п'ятиразовим промиванням, використовуючи 500 мкл охолодженого на льоду буфера для зв'язування. Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 1-2 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint20; Packard) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку.

Дані зв'язування δ -опіоїдних рецепторів: В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть по суті неактивними по відношенню до δ -опіоїдних рецепторів. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 20.000 або менше для δ рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 7500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 6500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 5000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 3000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 2500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 500 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 350 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 250 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення K_i (нМ) приблизно 10 або менше.

5.56 Приклад 56: *In vitro* дослідження функціонування дельта-опіоїдних рецепторів

Методики функціональних досліджень δ -опіоїдних рецепторів: [^{35}S]GTP γ S дослідження функціонального зв'язування проводили наступним чином. Розчин мембран дельта опіоїдного рецептора одержували послідовним додаванням кінцевої концентрації 0,026 мкг/мкл мембранового протеїну (Perkin Elmer), 10 мкг/мл сапоніну, 3 мкМ GDP і 0,20 нМ [^{35}S]GTP γ S до буфера для зв'язування (100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl_2 , 20 мМ

HEPES, pH 7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190 мкл/лунку) переносили до поліпропіленових 96-лункових неглибоких планшетів, що містять 10 мкл 20× концентрованих готових розчинів агоніста одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30 хв. при температурі приблизно 25°C при струшуванні. Реакції зупиняли шляхом швидкого фільтрування на 96-лункових Unifilter GF/B фільтрувальних планшетах (Packard), використовуючи 96-лунковий збирач тканин (Packard), з наступними трьома фільтрувальними промиванням з використанням 200 мкл охолодженого на льоду буфера для зв'язування (10 mM NaH_2PO_4 , 10 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мкл/лунку сцинтиляційного коктейлю (MicroScint20, Packard) і планшети підраховували, використовуючи лічильник Packard Top-Count зі швидкістю 1 хв/лунку.

Дані функціонування δ -опіоїдних рецепторів: δ GTP EC_{50} означає концентрацію сполуки, яка забезпечує 50% максимальної відповіді δ рецептора на сполуку. Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки типово будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 20.000 або менше стимулювання функції δ опіоїдних рецепторів. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 10.000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 100 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 1000 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 90 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 50 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 25 або менше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP EC_{50} (нМ) приблизно 10 або менше.

δ GTP Emax (%) означає максимальну дію, що викликає сполука, порівняно з дією, викликовою мет-енкефалін. Типово, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки, згідно з винаходом,

будуть мати значення δ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 10%. В одному з втілень, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 30%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 50%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 75%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) більше, ніж приблизно 90%. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 100% або більше. В іншому втіленні, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки будуть мати значення δ GTP Emax (%) приблизно 110% або більше.

5.57 Приклад 57: Ефективність Рецепторного Зв'язування і Інтенсивність Відповіді

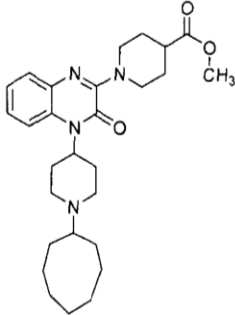
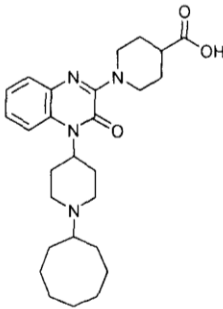
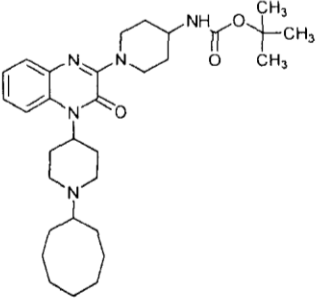
У наступних Таблицях наведені ефективність зв'язування і інтенсивність відповіді деяких заміщених хіноксаліном піперидинових сполук з ORL-1 рецепторами і для певних заміщених хіноксаліном піперидинових сполук, міо-опіоїдних рецепторів, каппа-опіоїдних рецепторів і/або дельта-опіоїдних рецепторів.

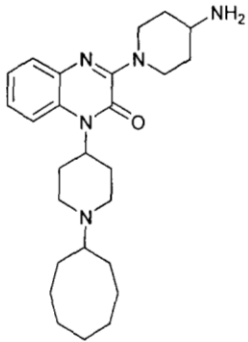
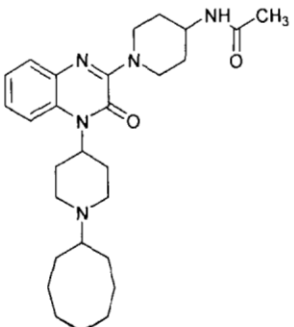
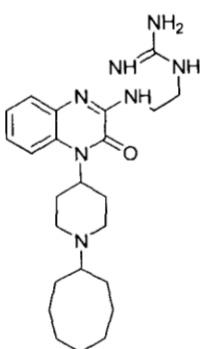
У Таблиці 1, ефективність зв'язування з ORL-1 рецепторами визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 49. Ефективність зв'язування з міо-опіоїдними рецепторами визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 51. Ефективність зв'язування з каппа-опіоїдними рецепторами визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 53. Ефективність зв'язування з дельта-опіоїдними рецепторами визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 55.

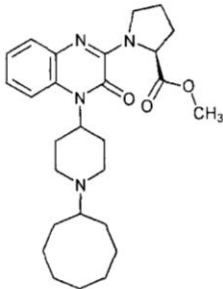
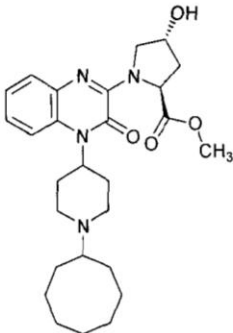
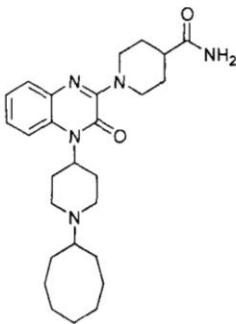
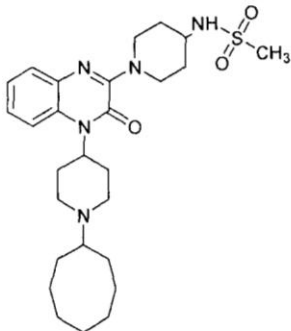
У Таблиці 2, інтенсивність відповіді ORL-1 рецепторів визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 50. Інтенсивність відповіді міо-опіоїдних рецепторів визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 52. Інтенсивність відповіді каппа-опіоїдних рецепторів визначали за допомогою методики, наведеної у Прикладі 54. Інтенсивність відповіді дельта-опіоїдних рецепторів може бути визначена за допомогою методики наведеної у Прикладі 56.

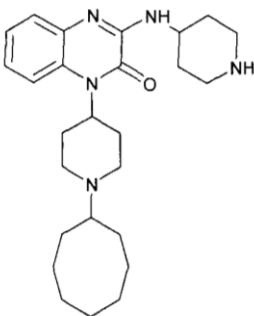
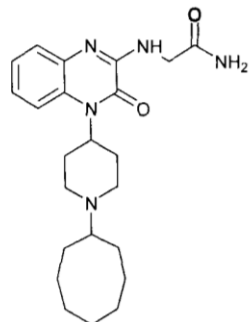
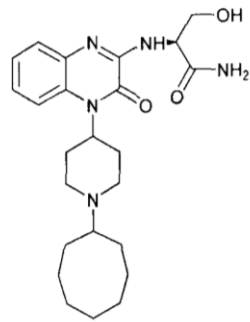
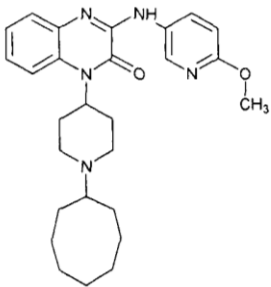
Таблиця 1: Ефективність рецепторного зв'язування заміщених хіноксаліном піперидинових сполук

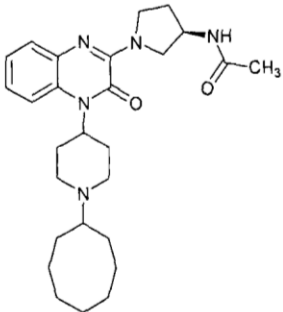
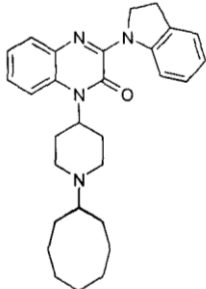
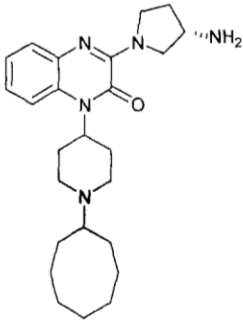
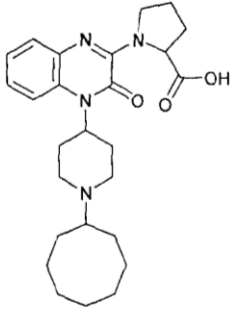
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
1		326,1 ±34,6	13470 ±1595		76337
2		67,2 ±12,0	2053 ±343	257,0 ±22,0	28064
3		153,7 ±7,0	17060 ±2280	888 ±173	> 10 ⁵
4		117,5 ±12,1	3869 ±724	135,8 ±15,0	8918 ±2238
5		19,4 ±2,5	4340 ±1155	22,5 ±5,8	23220
6		152 ±25	1145 ±104	165,2 ±23,1	11122
7		156 ±24	1074 ±182	296 ±45	19610
8		322 ±79	1634 ±115		7556 ±363
9		14,2 ±3,3	1397 ±108	167,6 ±15,2	47271
10		72,1 ±9,1	1480 ±20	73,5 ±18,2	27675
11		114,9 ±24,2	1530 ±85	905 ±177	44071
12		20,9 ±3,9	2391 ±261	15,1 ±2,2	519741
13		96,5 ±18,8	3278 ±270	283 ±55	43483
14		301 ±29	3157 ±197		15188
15		15,4 ±1,8	1199 ±173	92,9 ±16,4	24560

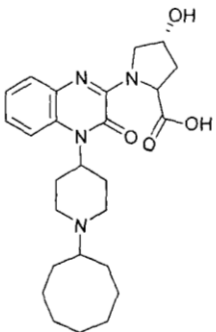
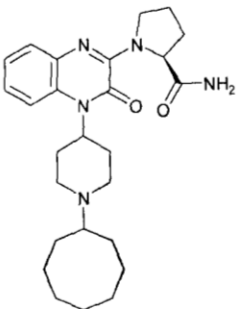
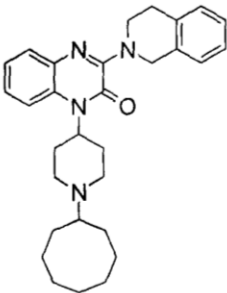
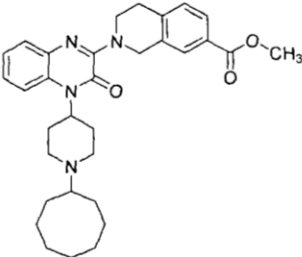
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
16		97,8 ±5,0	2313 ±247	328 ±11,3	34024
17		181,8 ±1,6	5254 ±208	622 ±102	37800
18		182 ±29	2078 ±57	303 ±9	55229
19		16,8 ±0,8	26627	11500 ±1090	545749
20		547 ±90,0			
21		74,8 ±3,5	3396 ±362	151 ±20	22592

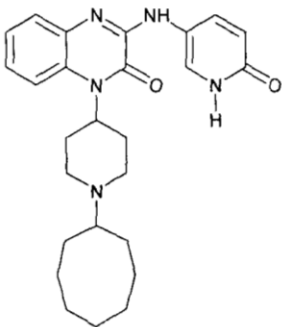
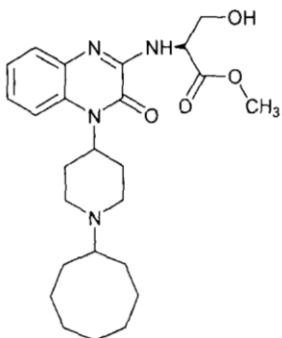
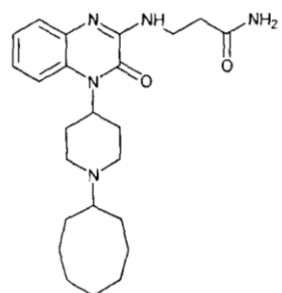
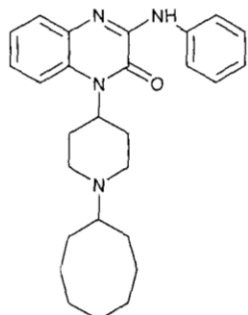
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
22		35,2 ±2,3	3037 ±579	30,4 ±2,2	19407
23		60,8 ±5,1	3942 ±1253	514 ±70	52099
24		27,0 ±5,2	5281 ±1532	852 ±61	60848
25		65,7 ±10,0	5979 ±937	1300 ±360	82251
26		7,1 ±0,3	629 ±24	191,4 ±30,4	35858

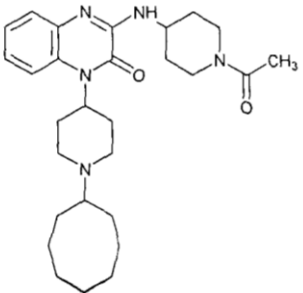
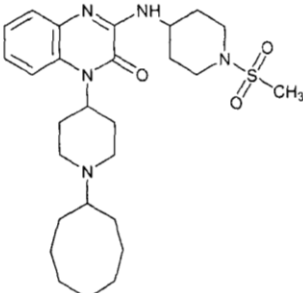
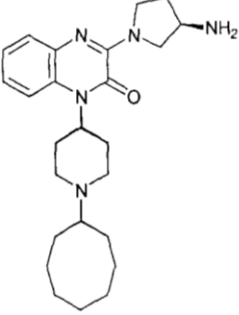
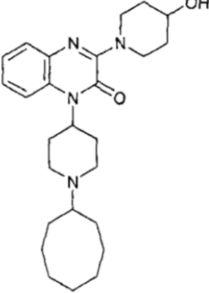
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
27		48,5 ±7,0	2438 ±493	583 ± 155,2	27790
28		156,3 ±9,4	5244 ±939	1038 ± 252	66315
29		39,8 ±2,6	3780 ±1098	481 ±87	inactive
30		57,9 ±1,3	1895 ±309	378 ± 62,4	61698

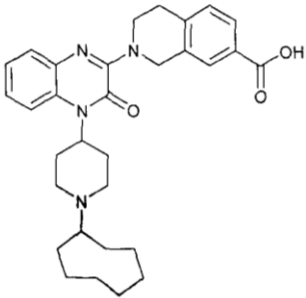
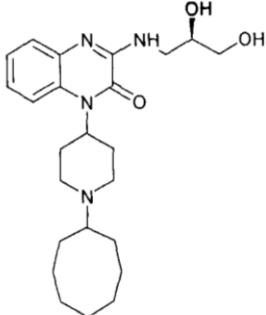
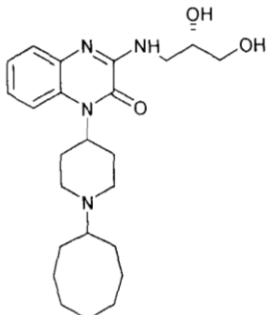
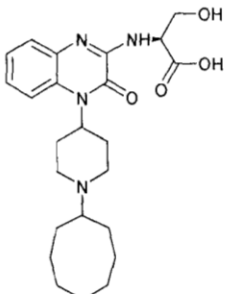
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
31		36,9 ±3,0	1488 ±321	67,5 ± 7,6	34671
32		37,4 ±7,5	6403 ±1943	354 ± 28,2	548766
33		22,9 ±4,9	3341 ±1068	1282,6 ± 212,1	96003
34		153 ±36	627 ±137	46,34 ± 5,96	26105

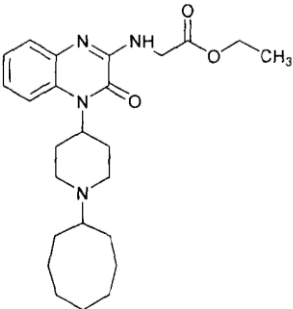
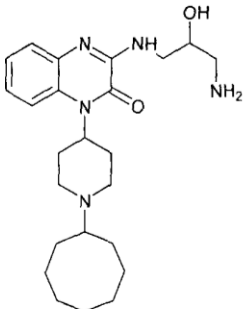
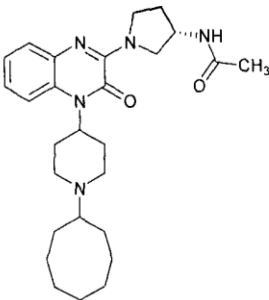
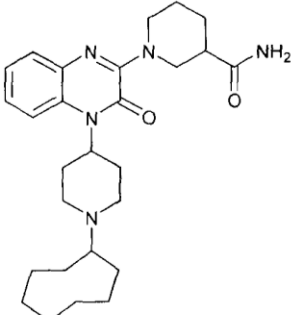
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
37		18,6 ±3,7	2064 ±346	222,01 ± 34,1	56989
38		5,7 ±1,3	1451 ±313	375 ± 79,5	6673
39		8,6 ±1,9	624 ±22	57,3 ± 7,43	52574
40		309 ±33			

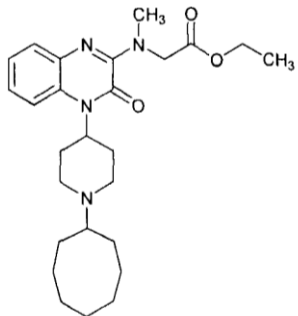
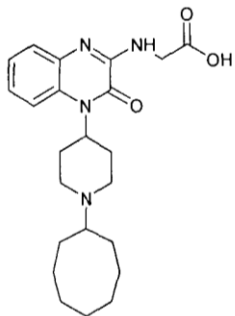
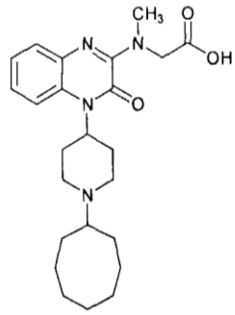
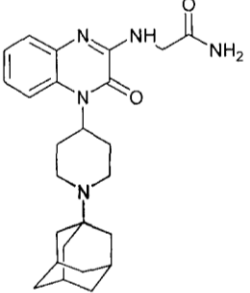
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
41		426 ±85			
42		36,9 ±4,5	1866 ±27	611,9 ± 37,1	81321
43		42,3 ±6,1	809 ±57	544,2 ± 57	38851
44		111 ±24	513 ±27	301 ± 68,4	45038

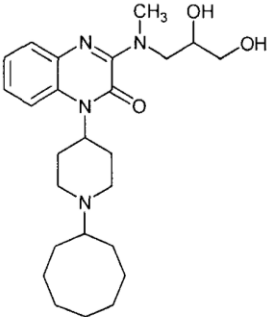
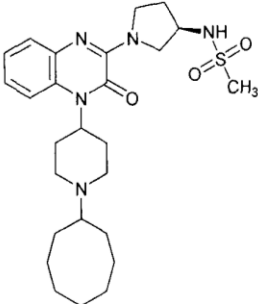
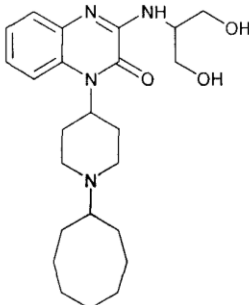
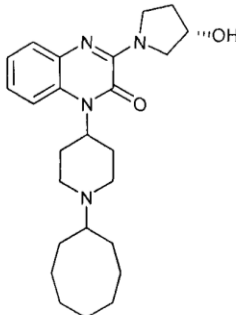
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
45		46,3 ±3,0	3986 ±1172	805 ± 97,4	46719
46		32,1 ±3,7	1414 ±337	191 ± 34,5	518930
47		42,4 ±2,7	2368 ±245	731 ± 55,1	> 10 ⁵
48		355 ±31			

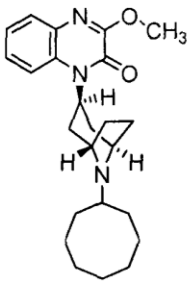
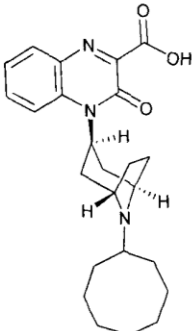
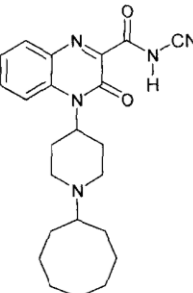
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
49		70,9 ±7,2	1345 ±153	971 ± 50,6	531427
50		35,2 ±2,1	634 ±28		59230
51		4,0 ±0,6	512 ±79	22 ± 2,1	28106
52		92 ±16	3557 ±1293	712 ± 177	43207

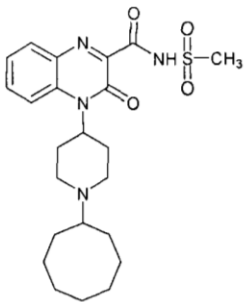
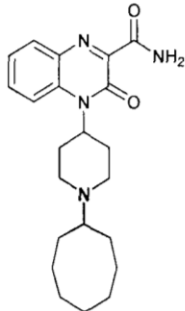
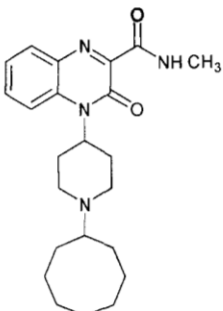
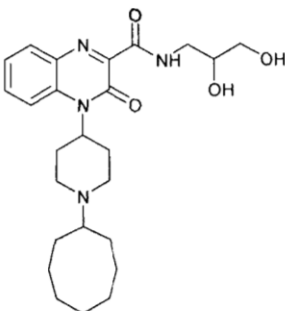
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
53		332 ±77			
54		31,9 ±4,8	5414 ±591	1195 ± 151	528011
55		24,1 ±7,0	2109 ±765	929 ± 152	530892
56		36,5 ±6,9	5056 ±1453	544 ± 30,7	19145

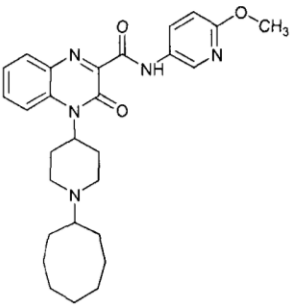
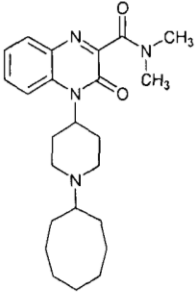
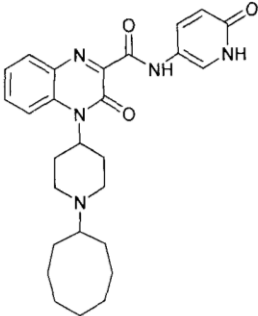
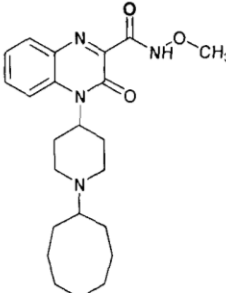
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
57		45 ±13	1360 ±468	379 ± 48,3	532394
58		14,8 ±2,0	524 ±107	175 ± 11,6	45883
59		29,9 ±1,4	3183 ±1005	457 ± 72	53164
60		130 ±29	6657 ±2010	510 ± 125	38477

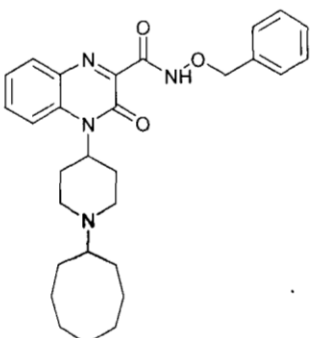
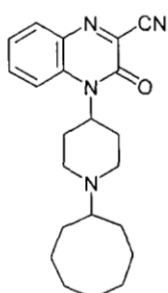
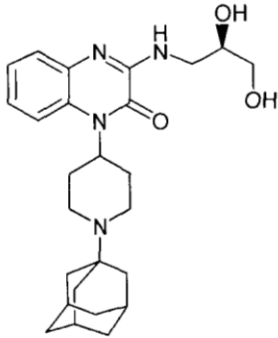
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
61		130 ±10	4412 ± 953	810 ± 170	28131
62		368 ±39			
63		438 ±36			
64		54,8 ±1,3	9284 ± 2250	4359 ± 796	inactive

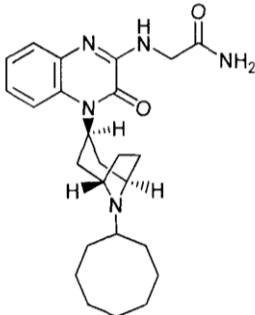
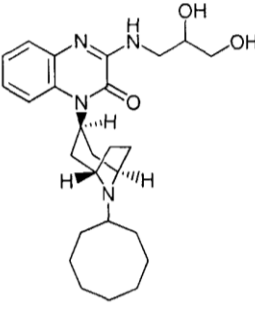
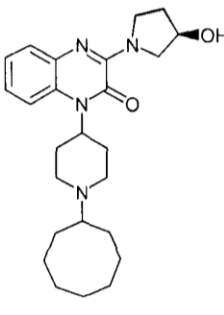
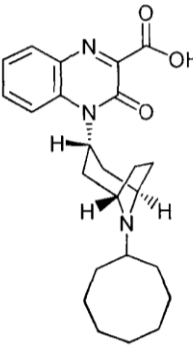
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
65		85,3 ±4,5	3642 ± 704	1149 ± 121	85587
66		15,5 ±1,3	1523 ± 106	587 ± 131	28211
67		19,1 ±0,8	3296 ± 722	666 ± 74	86219
68		49,8 ±3,7	6155 ± 354	1486 ± 180	54999

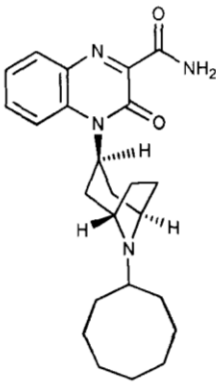
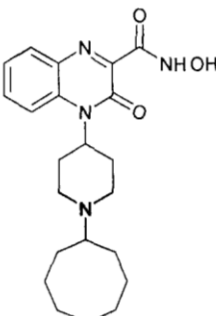
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
69		4,2 ±0,9	248 ±33	161 ± 47	13091
70		109 ±7	2511 ±193	141 ±10	13080
71		111 ±6,7	7426 ±254	1034 ±232	31727
72		220 ±17	887 ±84	23,4 ±1,1	
73		52,8 ±7,5			
74		12,6 ±0,8	678 ±9	630 ±218	47391
75		273 ±13			

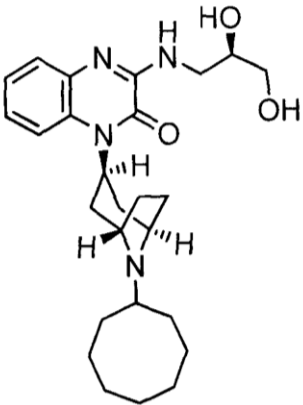
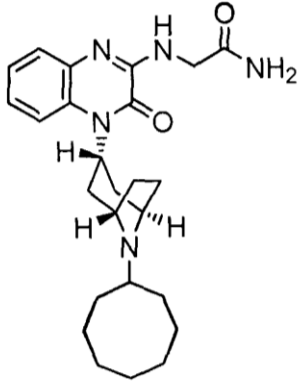
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
76		375 ±115			
77		10,9 ±1,8	1239 ±162	418 ± 42	21144
78		40,7 ±4,1	1723 ±313	618 ± 107	16831
79		51 ±12	2727 ±260	994 ± 92	20971

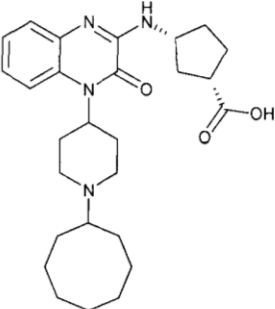
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
80		13,7 ±4,1	871 ±196	132 ± 18	23741
81		44 ±12	2787 ±843	669 ± 88	20507
82		16,2 ±4,4	2144 ±549	391 ± 71	15770
83		44 ±20	1918 ±621	586 ± 97	10177

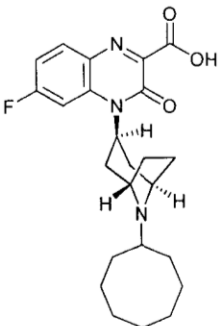
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
84		12,7 ±0,5	1914 ±277	245 ± 46	2712 ± 258
85		92,2 ±10,6	4089 ±1450	182 ±26	17850 ±3075
86		179,4 ±37,3	6758 ±810	83,5 ±12,8	9670 ±2065
87		338 ±6			
88		20,8 ±4,3	1663 ±590	536 ±56	15584
89		75,2 ±6,1	10180 ±2530	4490 ±1110	535200

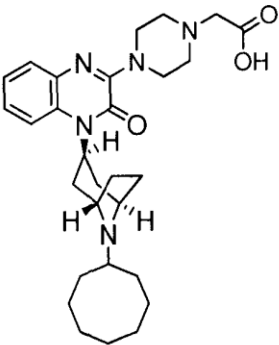
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
90		6,42 ±0,71	459,3 ±8,9	253 ±39	38310
91		5,54 ±0,23	394,3 ±4,2	224 ±14	21860
92		41,2 ±0,5	4650 ±657	688 ±189	34954
93		299 ±19			

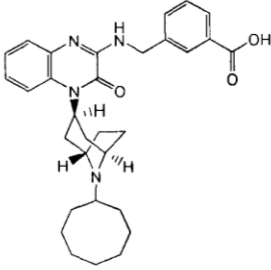
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
94		4,42 ±0,43	819 ±29	154 ±19	25250
95		10,71 ±0,64	5570 ±981	2728 ±785	53540
98		8,6 ±0,2	196 ±21	130 ±15	29200
99		109 ±10	1670 ±36	657 ±26	4470 ±170
100		8,2 ±1,2			
101		1,6 ±0,2	590 ±47	14,9 ±2,0	13970 ±180

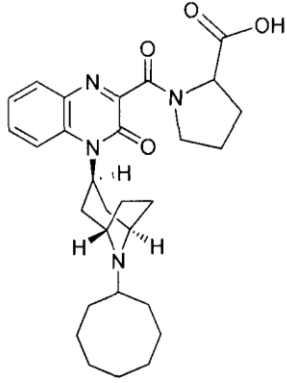
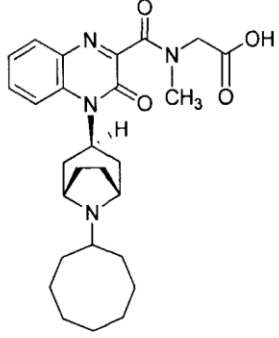
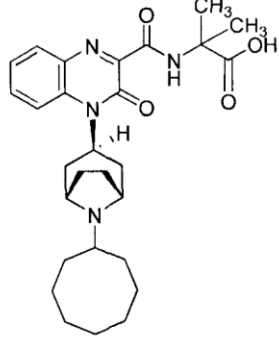
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
102		6,5 ±0,5	576 ±46	156 ±20	49120
103		233,7 ±7,8	6700 ±700	4330 ±700	26460
104		120,1 ±9,2	12100 ±1315	5350 ±1000	29775
105		288 ±39			
106		61,4 ±7,3	1172 ±35	2840 ±340	12882
107		285 ±33			

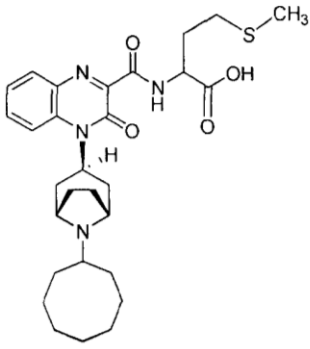
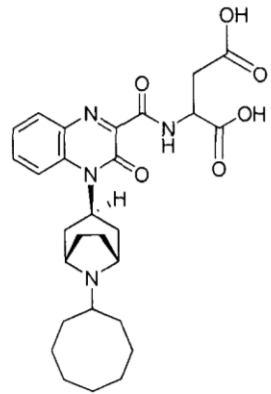
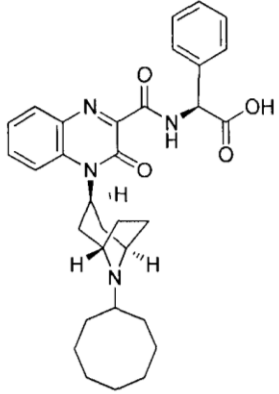
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
108		607,4 ±9,9			
109		493 ±34			
110		1716 ±177			
111		189 ±16	12825 ±600	19250	35615
112		500 ±10			
113		785 ±72			
114		52,1 ±1,0	2510 ±65	1203 ±200	24072
115		23,8 ±0,9	770 ±55	998 ±92	57741
116		836 ±34			
117		1342 ±71			
118		561 ±75			
119		73,2 ±7,1	3330 ±350	381 ±50	> 10 ⁵
120		3,1 ±0,3	210 ±16	55,8 ±6,3	1710 ±340

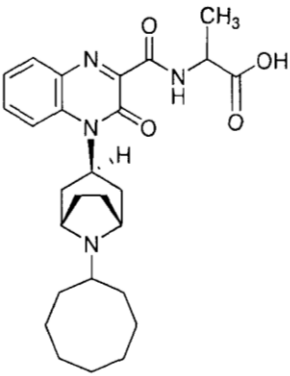
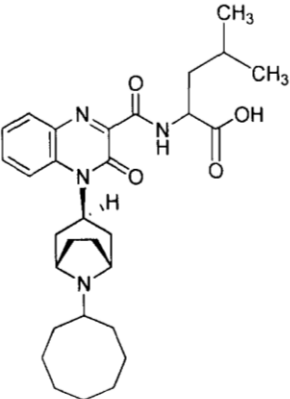
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
121		18,9 ±1,3	743 ±22	460 ±71	13563
122		7,5 ±0,4	373,7 ±1,6	161 ±29	17516
123		127,7 ±8,0	2700 ±250	743 ±148	13745
124		103 ±10	9840 ±422	2600 ±165	> 10 ⁵
125		12,0 ±0,3	391,0 ±4,4	380 ±51	42000
126		43,7 ±5,2	422 ±25	422 ±21	25970
127		2,7 ±0,4	188 ±19	480 ±80	> 10 ⁵
128		15,7 ±2,4	488 ±60	250 ±15	17638 ±320
129		13,5 ±1,1	462 ±30	180 ±13	26095
130		11,9 ±1,1	1320 ±270	2430 ±578	28211
131		275 ±10			
133		135,9 ±13,6	1217 ±115	501 ±80	25020
168		> 10 ⁵			

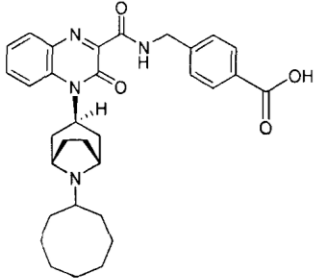
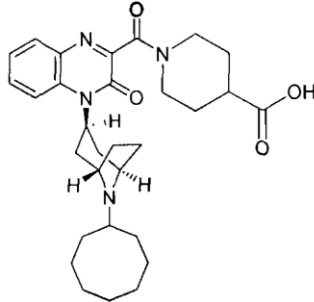
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
171		44,6 ±2,3			
226		20,4 ±4,0	3200 ±125	707 ±51	> 10 ⁵
228		4,4 ±1,4	1083 ±61	3320 ±600	> 20.000
205		437 ±36			
207		39,6 ±5,7	1300 ±57	346 ±62	> 20.000
209		78,8 ±2,6	377 ±36	534 ±62	1870
188		16,3 ±2,0	723 ±126	871 ±90	16400
189		10,9 ±1,6	644,2 ±11,9	67,0 ±9,5	11430
337		26,5 ±1,6	706 ±121	220,0 ±7,7	8840
211		34,7 ±2,9	713 ±48	568 ±29	> 20.000
191		60,4 ±3,4	1990 ±289	1493 ±154	37410
193		11,1 ±0,3	6100 ±56	224 ±21	> 20.000
212		14,6 ±0,4	1140 ±60	25,9 ±1,8	> 20.000

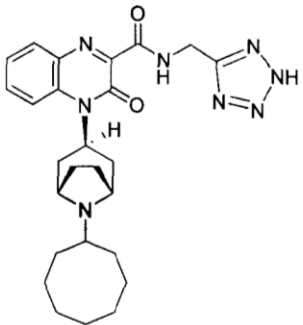
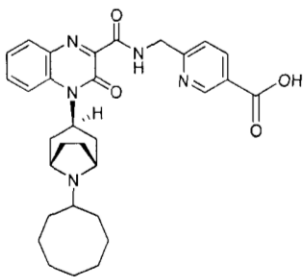
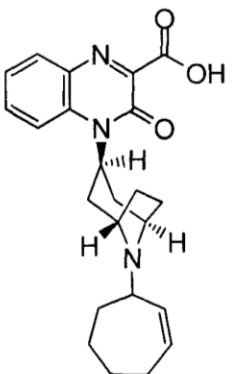
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
218		10,6 ±0,5	2530 ±270	863 ±45	> 20.000
194		158,0 ±9,7	3920 ±915	256 ±38	> 20.000
196		46,1 ±1,4	5200 ±370	1650 ±203	8880 ±970
221		16,8 ±0,4	10900 ±1150	740 ±145	> 20.000
197		74,5 ±5,7	8900 ±410	890 ±230	> 20.000
199		237,3 ±8,4	> 20.000	920 ±360	> 20.000
201		44,8 ±1,8	1600 ±260	1360 ±170	2740 ±850
216		15,8 ±1,1	2250 ±530	134 ±22	> 20.000
203		140 ±20	1470 ±210	750 ±58	> 20.000
180		456 ±74			
305		149 ±23	4420 ±250	780 ±53	> 20.000
174		71,4 ±2,5	2918 ±37	488 ±21	> 20.000
176		101,9 ±4,5	4700 ±238	1153 ±165	1305 ±39
178		10,60 ±0,02	2807 ±307	429 ±75	> 20.000

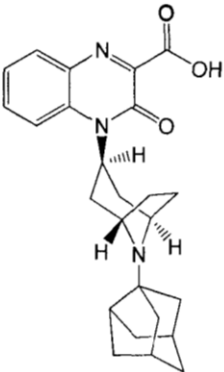
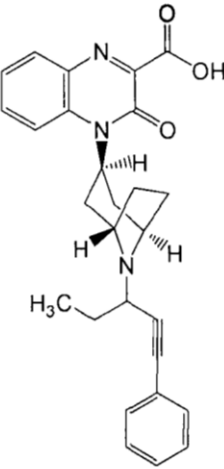
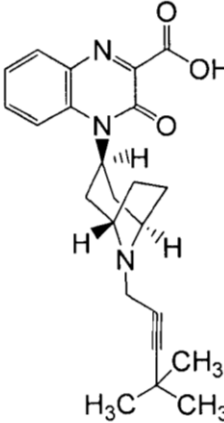
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
277		538 ±40			
231		61,7 ±0,7	11942 ± 294	2032 ± 286	547704
306		114,9 ±16,8	1458 ±173	350 ±13	22330
307		170 ±24	1375 ±182	478 ±45	23090
308		77,5 ±17,1	60,2 ±5,8	144 ±16	12160

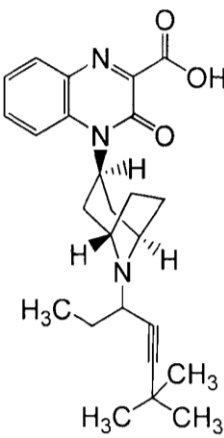
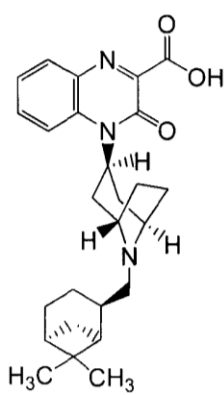
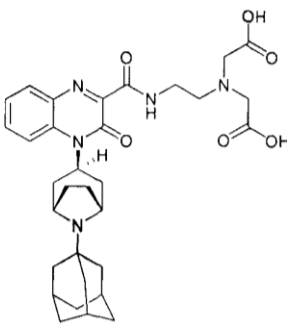
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
309		62,9 ±9,8	784 ±43	210 ±11	2045
310		127,6 ±9,3	770 ±37	229 ±23	8680
311		24,6 ±3,0	400 ±48	49,3 ±2,4	2570
240		40,3 ±3,3	480 ±40	46,3 ±3,8	41190

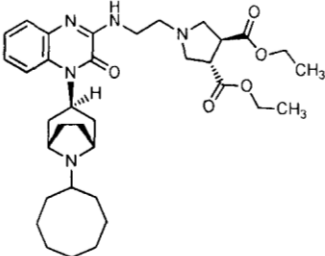
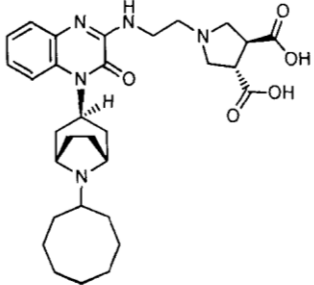
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
312		35,9 ±6,6	263 ±11	172 ±41	14500
313		35,8 ±9,1	452 ±49	35,3 ±1,3	2220
241		17,7 ±3,6	679 ±69	440 ±79	10900
253		131,4 ±9,2	5300 ±900	2055 ±427	68750
257		1187 ±103			
248		911 ±139			
249		260 ±14	46010	6000 ±2040	533100
259		962 ±62			
255		400 ±22			

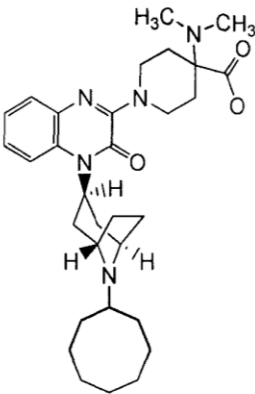
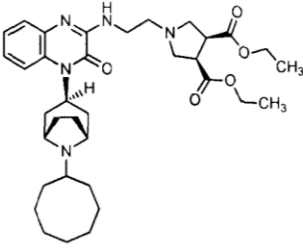
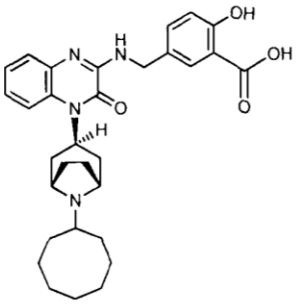
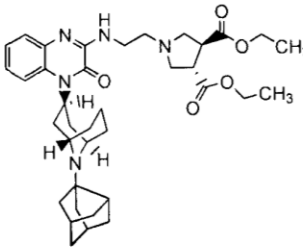
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
251		3294 ±219			
314		59,7 ±4,1	1792 ±112	909 ±49	4925
153		22,2 ±1,8	459 ±18	66,0 ±15,6	530900
261		596 ±16			
245		912 ±72			
243		1345 ±67			
247		89,9 ±8,1	10970	3500 ±623	533800
316		632 ±114			

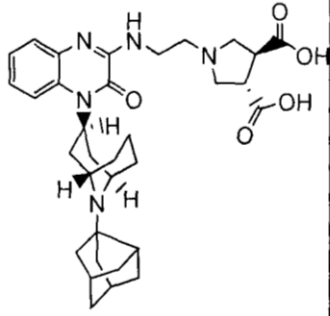
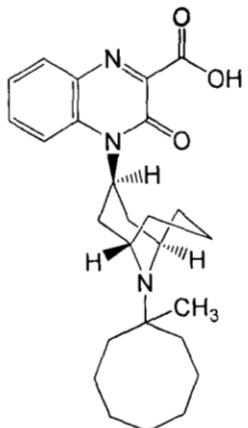
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
317		157 ±29	1160 ±19	1720 ±210	> 20.000
272		740 ±105			
274		383 ±45			
270		52,1 ±7,4	2660 ±256	1600 ±307	> 20.000
235		18,1 ±0,8	14300 ±2650	1116 ±18	> 20.000
318		60,8 ±7,9	1930 ±335	835 ±83	7730 ±255
319		611 ±78			

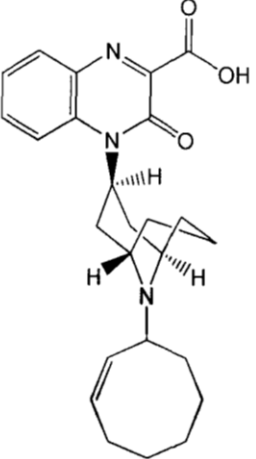
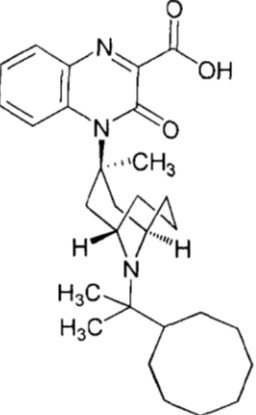
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
320		15,4 ±4,0	1865 ±240	3090 ±1300	15010 ±380
321		> 20.000			
322		2841 ±961			

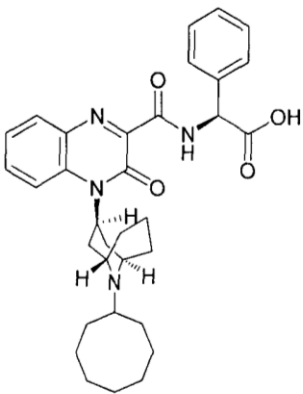
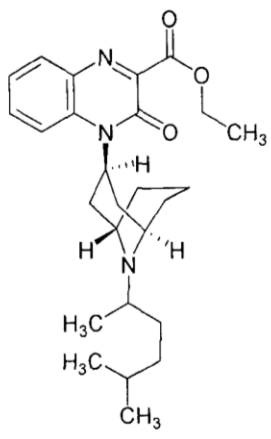
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
323		205 ±35	2800 ±450	> 20.000	> 20.000
324		398 ±59			
233		144 ±37			
325		82 ±24			
266		4,1 ±0,6	679 ±54	1430 ±86	> 20 000

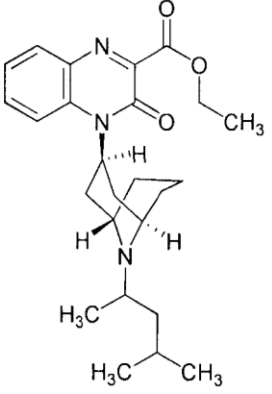
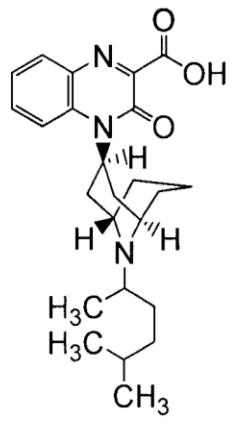
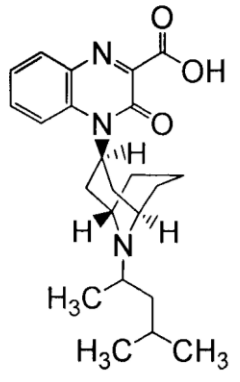
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
263		47,5 ±6,1	39554	5625 ±1424	525570
237		30,2 ±0,4	16252 ± 3179	2473 ± 85	524333
239		45,5 ±4,4	57791	3272 ± 398	537763
326		24,6 ±1,2	10098	16,2 ±2,2	> 20.000
279		29,9 ±0,7	16913	447 ±79	> 20.000
327		104,2 ±5,8	37211	672,5 ±182,5	> 20.000
282		502 ±82	1445 ± 106	64,2 ± 8,5	32209
284		21,5 ±1,5	8927 ±524	223,4 ±12,1	72511

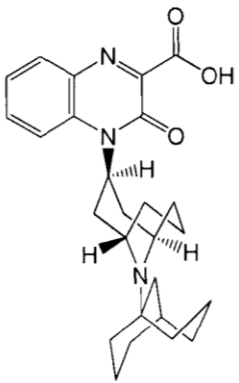
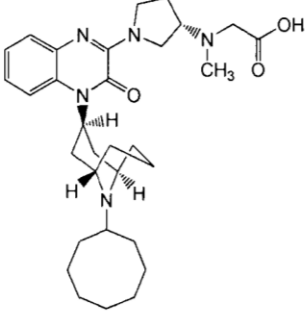
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
328		7,7 ±0,1	3877 ±261	102,0 ±6,9	18818 ±507
329		62,2 ±7,5	7122 ±605	31,2 ±8,4	67102
330		66,1 ±5,4			
331		493,3 ±60,2			

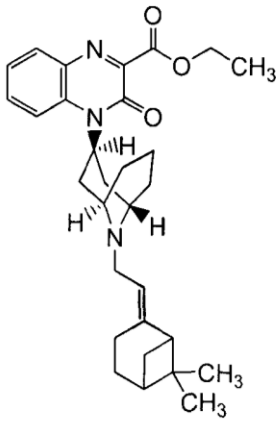
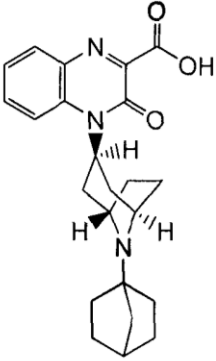
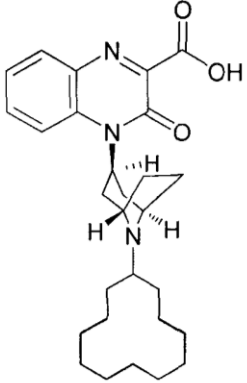
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
332		587,2 ±38,3			
333		29,1 ±2,1	17180 ±6501	5035 ±984	39396
334		38,1 ±7,2	4750 ±262	6866 ±1903	16831 ±820
335		8,6 ±0,7	> 20.000	5154 ±809	> 20.000
286		2,8 ±0,8	> 20.000	16760 ±1446	> 20 000
288		1,8 ±0,3	2060 ±199	565 ±62	> 20.000

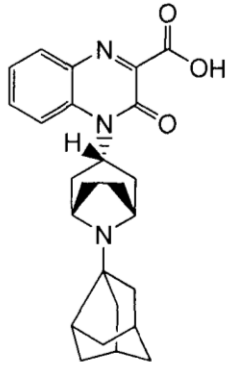
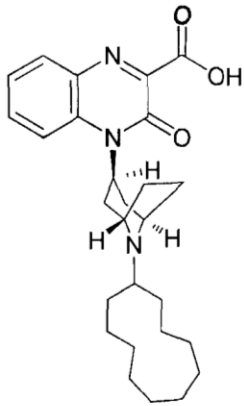
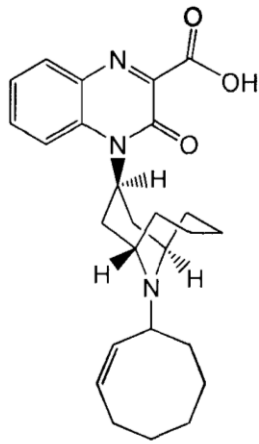
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
336		3,6 ±0,6	3291 ±186	365 ±98	5437 ±796
290		1,4 ±0,1	699 ±100	375 ±157	3155 ±1282
292		8,5 ±0,9	3429 ±865	4470 ±160	2141 ±507
294		2,5 ±0,1	709 ±94	425 ±112	1606 ±155
299		289 ±15			

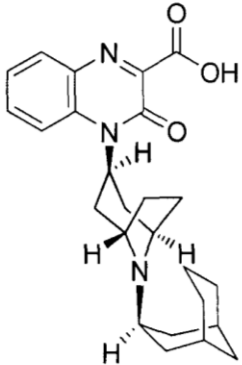
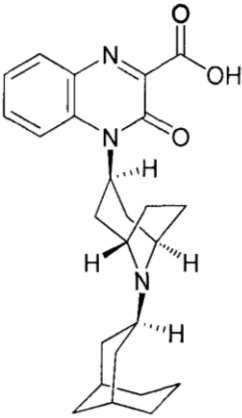
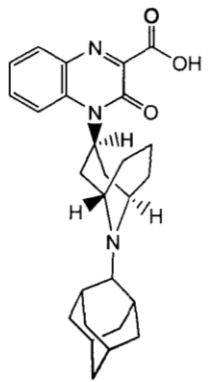
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
300		9,0 ±1,5	443	63,4 ±8,8	106 ±30
296		4,8 ±0,9	1029 ± 108	1547 ± 604	1970 ± 259
298		2,0 ±0,1	396 ± 5,5	469 ± 157	1523 ± 523
301		29,8 ±4,0	487 ± 61	162 ± 35	1396 ± 241

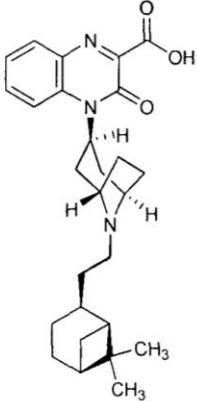
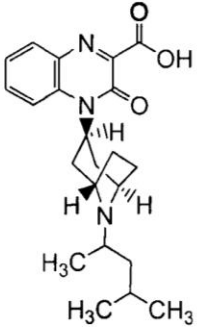
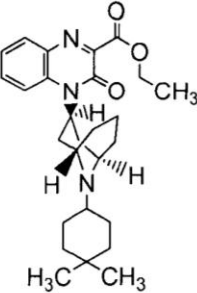
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
302		9,9 ±0,8	160 ± 18	85,4 ± 18,8	2863 ± 334
303		35,4 ±0,6	664 ± 79	1582 ± 393	1102 ± 456
304		13,8 ±2,1	397 ± 71	523 ± 75	667 ± 232

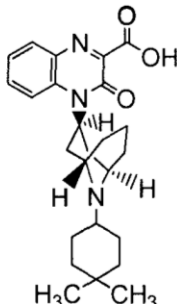
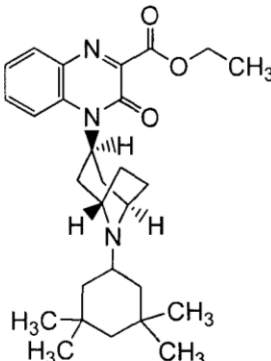
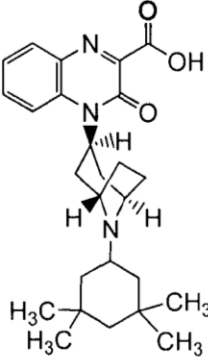
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
222		30,2 ±2,8	1862 ± 433	2889 ± 593	2027 ± 582
350		382 ±74			
351		33,5 ±3,3	368 ±97	129,5 ±14,4	11275
352		11,5 ±1,3	307,1 ±4,0	49,7 ±3,8	1743 ±57
353		22,9 ±1,6	689 ±64	589 ±211	1159 ±260

Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
354		10,5 ±2,2	292 ±81	20,6 ±1,1	386 ±73
355		128,0 ±7,9	5490 ±85	3891 ±920	> 20 000
356		43,1 ±3,4	1436 ±215	76 ±21	18180

Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
357		364 ±18			
358		9,0 ±1,1	1600 ±55	640 ±126	8900 ±2390
359		11,6 ±1,5	407 ±33	1756 ±308	1011 ±239

Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
360		202,8 ±7,1	3825 ±576	2691 ±189	> 20.000
361		5,7 ±0,4	4450 ±1224	6143 ±1617	> 20.000
362		2,4 ±0,2	1631 ±77	2280 ±213	4763 ±509
363		250 ± 22	14374	10240 ± 2400	7100 ± 1560

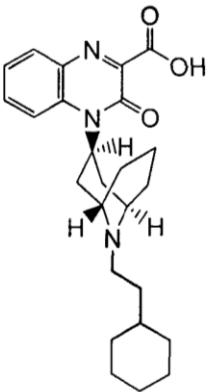
Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
364		1,4 ± 0,1	670 ± 220	63 ± 15	758 ± 95
365		1828 ± 123			
366		50,0 ± 4,7	1759 ± 276	480,5 ± 26,5	2856 ± 763
367		374 ± 73			

Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
368		828 ± 126			
369		178 ± 17	4032 ± 1010	5345 ± 1725	> 20.000
370		1300 ± 50			
371		496 ± 68			

481

97540

482

Пос. №	Сполука	K _i [Середнє значення ± Стандартне Відхилення] (нМ)			
		ORL-1	Опіоїдний рецептор		
			Мю	Каппа	Дельта
372		188 ± 17			

Таблиця 2: Інтенсивність відповіді заміщених хіноксаліном піперидинових сполук

Пос. №	GTPγS (EC ₅₀ : нМ, E _{max} : %) [значення ± ССП (стандартна середня похибка)]					
	ORL-1		Опіоїдний рецептор			
			Мю		Каппа	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
1	1850±190	43±1,7				
2	580±92	47,3±2,0			2110 ± 424	14,7 ± 1,5
3	602±95	51,7±3,7				
4	1001±105	83±1,5			846±80	30,5±2,9
5	293±47	73±3,5			801±208	13±0,6
6	76±74	85,3±4,4			1643±150	34,7±1,7
7	979±40	67,3±1,9			9777 ± 2022	14,7 ± 1,5
8	4560±1120	55,7±4,2				
9	79,1±6,9	39±1,5			1523±153	12±0,6
10	553±59	34±1,5			2227±565	39,8±4,8
11	900±48	45,7±1,8				
12	452±66	47,7±3,5			1404±86	28±2,1
13	1690±166	68,7±2,4				
14	4650±238	54,7±2,6				
15	179±24	93,7±5,4			794±14	28,3±3,2
16	3745±93	61±2			10810 ± 3960	16 ± 3,1
17	7871±2230	100±9			6663 ± 286	7 ± 1,2
18	1284±84	69,0±2,7			5125 ± 716	28,3 ± 3,4
19	286±30	115,3±6,7				
21	1466±50	71,7±1,2			460±130	13±1,2
22	440±39	64±3,6			690±86	31±1,2
23	950±94	73,7±2,3			1896 ± 380	6,83 ± 0,6
24	611±71	78±2,3			7122 ± 1182	15,7 ± 2,6
25	781±26	79±2,5				
26	108,6±5,9	85,3±2,7	2883 ± 1286		2076±302	17,3±0,9
27	969±89	92,3±0,9				
28	1880±285	80,3±1,2				
29	468±81	85±0,6			3812 ± 747	8,25 ± 0,48
30	699±19	92,7±3,5			3967 ± 1203	9,67 ± 1,5
31	335±32	76,3±3,9			1400±49	39,3±2,0
32	406±42	76±0,6			7031 ± 662	29 ± 3,5
33	211±21	71,3±3,7				
34	1077±140	43±2,1			187 ± 41,6	26 ± 7
37	265±31	97,7±4,8			1499 ± 281	29 ± 5,1
38	71,2±8,1	119,7±2,7			8763 ± 1214	7 ± 1,2
39	88±30	78±10			285 ± 54	12,7 ± 4,1
42	543±27	86,3±2,4			4367 ± 1002	8,67 ± 0,33

Пос. №	GTPγS (EC ₅₀ : нМ, E _{max} : %) [значення ± ССП (стандартна середня похибка)]					
	ORL-1		Опіоїдний рецептор			
			Мю		Каппа	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
43	474±67	88,3±2,7	6439 ± 1518	1,77 ± 0,4	311,2 ± 39,6	12,67 ± 1,5
44	392,2±6,6	38±3,8	8696 ± 3404	4 ± 1	980 ± 155	20,33 ± 1,9
45	169±58	98,7±9,5			5331 ± 608	10 ± 0,6
46	399±56	112,7±2,3			4105 ± 223	30 ± 1,5
47	418,7±12,7	98,7±4,4			3515 ± 466	10,67 ± 1,2
49	808±110	76,3±5,4			5398 ± 125	9,33 ± 0,7
50	367±11	68±2,5	689761	6 ± 4		
51	49,1±8,2	107±3,1	6125 ± 419	2,33 ± 0,7	276 ± 42	11 ± 2,5
52	957±35	99±4,6			2816 ± 93	9 ± 0,6
54	464±28	100,3±3,3				
55	421±50	106,7±3,7			4862 ± 1205	9,33 ± 0,9
56	113±11	48,7±1,9			2545 ± 960	14 ± 1
57	486±34	85,3±5,0			5238 ± 1981	12 ± 1
58	151,4±7,9	96±2,9	13779 ± 5344	4,67 ± 0,3	5930 ± 1751	13 ± 1,5
59	383±63	106,5±3,8			5040 ± 774	12 ± 0,6
60	2137±661	88,7±6,3			6901 ± 1020	16,67 ± 0,7
61	1234±238	73,3±2,3			7826 ± 1712	7,67 ± 1,8
64	457±90	87,7±2,3				
65	348±22	107,7±3,3				
66	107,6±15,1	109,3±5,4			3543 ± 1799	13,7 ± 1,2
67	84,9±4,3	78,3±3,8			6571 ± 1028	16,7 ± 0,3
68	478±6,4	101±5,9				
70	788±44	54,7±1,3			2103±403	12,7±0,9
71	964±116	65,3±2,6				
72	1479±116	42,0±2,9			297±195	47,0±1,2
73	377±115	15,7±1,7				
74	184±21	113,3±3,3	4066±137	10,0±0,6	1222±349	11,3±1,5
77	97,8±9,7	128±4,7				
78	363±20	102,3±5,7			3463 ± 1057	11,3 ± 1,3
79	703±39	88,3±2,4			3885 ± 1542	11,3 ± 1,2
81	469±8	79,3±3,2			1709 ± 376	4,7 ± 0,7
82	181,4±9,8	102±3,2			3019 ± 559	8
83	558±77	79±2,5			1981 ± 152	11,3 ± 1,5
84	182±22	105,3±1,7			4013 ± 406	33,3 ± 0,9

Пос. №	ГТРγS (EC ₅₀ : нМ, E _{max} : %) [значення ± ССП (стандартна середня похибка)]					
	ORL-1		Опіоїдний рецептор			
			Мю		Каппа	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
85	197±35	67,0±3,2	3118±525	22±2	1936±141	27,0±1,7
86	422±40	116,7±7,4	529310		362±54	11,8±0,6
88	201±27	110,7±2,9			2278 ± 266	16 ± 0,6
89	806±85	74,3±3,4				
90	72,7±13,7	104,7±3,8	3569 ± 1391	9,7 ± 0,3	6001 ± 444	9,3 ± 1,4
91	51,7±14,3	113,7±2,0	6198 ± 677	16,3 ± 1,2	4145±457	10,3±0,9
92	510±100	74,3±6,0			2267 ± 101	3,3 ± 0,7
94	61,3±5,6	113±8	7001 ± 3621	13 ± 2,1	1125 ± 434	17 ± 2,7
95	92±14	103,3±5,2				
98	93,1±8,3	83,3±8,0	2150±390	14	3150±860	12,7±2,7
99	1230±158	74,7±4,5			> 10 ⁵	0,7±0,9
100	19,1±3,6	29±2				
101	17,0±4,2	105,7±5,0	4900±2050	9,7±0,7	32770	15,3±4,1
102	103±18	112,3±6,3	4500±1500	8,7±3,4	960±167	5,7±0,3
103	3240±400	73,7±4,4				
104	2428±219	86,3±5,2				
106	400±44	55,3±5,8				
111	3024±477	84±10				
114	924±42	73±2				
115	43,6±0,9	35,3±2,3	1061±52	93	3512±647	18±2
119	3663±171	62,0±1,5			5997±517	59,3±2,3
120	41,3±4,2	94,0±3,6	79340		831±86	8,7±0,3
121	265±27	89,7±5,4	3485±445	9,7±1,2	2930±132	10,7±1,2
122	67,6±3,0	87,3±3,9	5111±1661	8,7±0,3	1365±285	8,3±0,9
123	2351±369	110,5±6,5			3779±1268	9,0±1,2
124	1358±89	115±5				
125	66,9±7,1	107,3±2,4	3600±825	10,8±2,1	2560±470	10,3±1,8
126	594±83	105,0±0,6	3580±140	10,6±1,2	4680±975	8,3±0,9
127	31,3±3,8	127,0±5,3	1365±250	12,5±1,4	2450±490	17
128	209±31	102,7±2,7	1350±125	12,0±0,8	4340±610	12,7±1,5
129	182,6±7,5	107,7±3,7	1750±40	9,7±0,6	3855±572	8,3±0,3
130	40,6±2,4	59,7±0,3	336±47	23±1		
133	473±27	81,3±3,0	1138±281	9±1	1138 ± 281	9 ± 1
226	357±84	83			4567±1257	7,7 ± 0,3
228	53,6±8,4	101,3				
207	946±85	60			1943±548	6,0 ± 1,5
209	1211±54	69	1750±76	10,5	9700±3550	3,7
188	103,7±14,3	36,5	4940±525	11,5	3340±1590	3,3
189	175±13	90	>20,000	21	>20,000	0,25
337	438±15	78	7120±380	9,1	>20,000	10,7
211	337±20	38	1080±235	4,2	2260±480	9
191	956±67	67 ± 1,5				
193	94,4±19,0	34,5 ± 1,6			4727±1215	13 ± 2,1
212	195±13	78,7 ± 3			382±97	6,7 ± 1,8
218	85±17	53,7 ± 2,3			4839±2411	9,7 ± 1,8

Пос. №	ГТРγS (EC ₅₀ : нМ, E _{max} : %) [значення ± ССП (стандартна середня похибка)]					
	ORL-1		Опіоїдний рецептор			
			Мю		Каппа	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
194	1760±119	46,7 ± 1,9			>20,000	0
196	293±23	40,3 ± 2,3				
221	277,1±5,6	80,3 ± 3,8			4458±865	9,3 ± 1,3
197	517±48	31,3 ± 1,8			5960±561	7,7 ± 1,2
199	1774±296	39 ± 1			>20,000	0
201	1299±240	84 ± 1,2				
216	397±26	81 ± 3			>20,000	0,3
203	3856±15	73,3 ± 1,7			4587±1293	6,3
305	394±53	42,3 ± 2,9			>20,000	1,0
174	1619±224	69,7 ± 5,2			>20,000	0,3
176	1519±105	50,3 ± 4,4				
178	125,0±8,4	83,3 ± 5,4			3206 ± 379	6,3 ± 0,9
306	548±57	82,3±3,7			2194±744	5,7±0,3
307	400±72	54,0±2,3			4787±336	11,3±1,2
308	379±58	97,7±2,9	63410	10,3±0,3	28900	24,7±8,7
309	659±155	92,7±2,3	7780±689	33,2±4,3	24960	32,3±9,2
310	419±62	81,3±3,2	7406±723	16,0±1,7	8526±2196	14,0±6,7
311	78,6±12,5	74,7±1,8	20640	14,0	28150	31,3±3,8
240	103±23	58,3±1,9	9871±1430	7,7±0,6	6241±2805	10,3±5,3
312	138,2±8,1	56,5±2,3	10896±666	17,7±0,7	11751±4518	20,3±2,6
313	269±53	67±53	21190	12,3±0,3	3946±2100	12,0±4,0
241	114±16	87,3±5,0	3922±139	11,0±0,6	450±180	3,7±0,3
253	3573±302	67,8±1,9				
249	4252±181	95,8±3,6				
314	453±66	61,0±0,6			4425±1516	10,3±0,9
153	210±21	58,3±1,6	643±13	3,0±0,4	667025	1,0±2,0
247	271±16	33,3±2,2				
317	647±27	58,3±3,9				
270	1016±203	99,3±1,3				
235	207±10	88±5				
318	236±13	44 ± 1,7			2177±656	6,7 ± 1,9
320	103,6±7,8	80 ± 4,8				
233	503±105	29 ± 3				
325	109±14	15 ± 1,2				
266	33,8±1,0	80 ± 2,2	395,4 ± 43,3	6,6 ± 0,7		
263	298±26	69 ± 2,9				
326	214±31	68±3			429±62	11,7 ± 0,3
279	471±54	59±2			>20,000	4,3 ± 1,3
282	211,7±0,9	58±1,2			13444±962	10,0 ± 1,2
284	618±47	73,3±3,7			>20,000	8,0 ± 1
328	101,6±5,2	75,3±1,9			4397±1592	15,0 ± 2,5
329	321±28	66,3±2,4			552±77	13,0 ± 1,7
330	75,4±9,1	19±1,5				
333	1831±159	60,0±1,7				

Пос. №	GTPyS (EC ₅₀ : нМ, E _{max} : %) [значення ± ССП (стандартна середня похибка)]					
	ORL-1		Опіодний рецептор			
			Мю		Каппа	
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}
334	293±15	68,7±3,4				
335	174±10	117±5				
286	17±2,7	105,3±5,7				
288	11,6±0,6	104±4,6			>20,000	3,3 ± 1,9
336	32,0±5,0	80,3±2,2			>20,000	6,0 ± 1,5
290	11,1±1,0	96,5 ± 1,9	3389 ± 838	17,3 ± 2,9	1770±421	12,7
292	106,0±3,8	97,5 ± 1,3				
294	28,1±2,1	106,3 ± 0,9	5705 ± 574	14,7 ± 1,5	1258±258	20,0
300	53,1±8,5	57,7 ± 2	5265 ± 1497	12 ± 1,8	208 ± 70	8,7 ± 1,3
301	208±16	82,0 ± 2	6181 ± 1252	40,7 ± 3,2	1506 ± 494	10 ± 0,6
302	85±4	98,3 ± 1,7	1365 ± 251	56 ± 6,5	1484 ± 367	7 ± 0,6
303	298±23	90,0 ± 2	5468 ± 552	45,7 ± 7,8		
304	150±6	102,7 ± 2,7	1727 ± 402	50,7 ± 2,9	3269 ± 939	6,7 ± 1,2
351	361±58	53,3±0,6	36425	20,0±0,6	46490	63±11
352	199±40	80,0±1,7	1727±321	8,9±0,5	3734±971	13,0±2,3
353	219±20	57,0	6980±1255	31,7	7660±1140	20,0
354	37,55±1,31	87,0	1409±248	21,7	>20,000	5,3
355	1855±414	74,7 ± 3,8				
356	686±41	93,3 ± 8			>20,000	3,3 ± 1,2
358	62,6±14,1	101,3 ± 5,7			1960±806	11,7 ± 2,3
359	133,7±2,7	89,7± 5,2	3615±730	28,7± 1,2		
360	1667,1±18,4	57,3± 4,1				
361	57,2±3,1	58,7 ± 2,4				
362	4,0 ± 0,9	47,8				
363	4088±1164	67,0 ± 5,8				
364	9,22±0,44	61,8	571,8	9,5	>20,000	9,8
366	925±101	86,5± 2,6			1169±368	30,3
369	545±85	37,7± 0,7				
372	214±57	20,7 ± 3,8				

5.58 Приклад 58: In Vivo дослідження попередження або лікування болю

Досліджувані тварини: У кожному експерименті використовували щурів вагою 200-260 г на початку експерименту. Щурів розбивали на групи з вільним доступом до їжі і води весь час, окрім часу, що передував пероральному введенню заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, коли їжу не давали протягом 16 годин перед введенням дози. Контрольну групу використовували для порівняння з щурами, що лікуються заміщеним хіноксаліном піперидином. Контрольній групі вводили носій для заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. Об'єм носія, що вводили контрольній групі є тим же самим, що і об'єм носія і заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки, які вводяться групі, що тестується.

Гострий біль: Для оцінки дії сполук заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки для лікуван-

ня або попередження гострого болю може бути використаний тест посмикування хвоста щура. Щурів обережно тримали руками і хвіст піддавали сфокусованому тепловому опроміненню в 5 см від хвоста, використовуючи пристрій хвостового посмикування (Model 7360, комерційно доступний від Ugo Basile of Italy). Затримку посмикування хвоста визначали як інтервал між початком термального подразнення і посмикування хвоста. Тварин, що не відповідали протягом 20 секунд видаляли з пристрою хвостового посмикування і позначали як з 20 секундною затримкою посмикування. Затримку посмикування хвоста виміряли відразу перед (попереднім лікуванням) і 1, 3 і 5 годин після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки. Дані виражали як затримку(и) посмикування хвоста і відсоток максимальної можливої дії (% ММД), тобто, 20 секунд, розраховували наступним чином:

$$\% \text{ММД} = \frac{[(\text{затримка після введення}) - (\text{затримка перед введенням})]}{(20 \text{ с затримка перед введенням})} \times 100$$

Тест посмикування хвоста щура описується в F. E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79 (1941).

Запальний біль: Для оцінки дії заміщеної хіноксаліном піперидинові сполуки для лікування або попередження запального болю використовують модель запального болю повного ад'юванту Френдса ("ПАФ"). ПАФ-індуковане запалення задньої лапи щурів пов'язане з розвитком персистентної запальної механічної гіпералгезії і забезпечує надійне передбачення антигіпералгезійної дії клінічно корисних аналгетичних лікарських засобів (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and

Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 342:666-670 (1990)). В ліву задню лапу кожної тварини під підшву вводять 50 мкл 100% ПАФ. Через 24 години після ін'єктування, у тварин оцінюють відповідь на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, як описано нижче. Щурам потім вводять одну ін'єкцію 1, 3, 10 або 30 мг/кг або заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки; 30 мг/кг контрольної сполуки, що вибирають з Целебрексу, індометацину або напроксену; або носію. Потім визначають відповіді на шкідливе механічне на 1, 3, 5 і 24 години після введення. Відсоток усунення гіпералгезії для кожної тварини визначають як:

$$\% \text{ Усунення} = \frac{[(\text{ПВЛ після введення}) - (\text{ПВЛ до введення})]}{[(\text{вихідні дані ПВЛ}) - (\text{ПВЛ до введення})]} \times 100$$

Оцінки дії сполук заміщених хіноксаліном піперидинових сполук, які досліджували розкриваючи ці сполуки, були несподівано ефективними, наприклад, заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки значно знижували ПАФ-викликану теплову гіпералгезію, із значеннями ED₅₀ від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 20 мг/кг та значення максимального проценту усунення становили від приблизно 20% до приблизно 100%. Наприклад, заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 241 значення ED₅₀ для усунення теплової гіпералгезії становило 2,7 мг/кг на 1 годину після введення та 3,8 мг/кг на 3 години і 2,3 мг/кг на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 241. Окрім цього, максимальний процент усунення теплової гіпералгезії становив 80% на 3 години після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 241 і для заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74 значення ED₅₀ для усунення теплової гіпералгезії становило 8,5 мг/кг на 1 годину після введення, 4,0 мг/кг на 3 години після введення і 7,8 мг/кг на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74. Крім цього, значення максимального проценту усунення становило приблизно 80% на 3 години після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 74.

Більш того, для заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 362, значення ED₅₀ усунення теплової гіпералгезії становило 0,8 мг/кг на 1 годину після введення, 1,5 мг/кг на 3 години після введення і 3,0 мг/кг на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 362. Крім того, % усунення теплової гіпералгезії після введення дози 3 мг/кг становив 86% на 1 годину після введення, 51% на 3 години після введення і 27% на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 362. І для заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 361, після введення дози 5 мг/кг, % усунення теплової гіпералгезії становив 36% на 1 годину після введення, 90% усунення на 3 години після введення і 70% усунення на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової спо-

луки 361. І для заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 358, після введення дози 5 мг/кг, % усунення теплової гіпералгезії становив 34% на 1 годину після введення, 46% усунення на 3 години після введення і 79% усунення на 5 годину після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки 358.

Заміщені хіноксаліном піперидинові сполуки 358, 361 і 362 також несподівано і ефективно зменшували аномальні поведінкові побічні ефекти, такі як зменшений седативний стан, гіперактивність і/або гіпофункція. Додатково і несподівано, заміщений хіноксаліном піперидин 362 зменшував серцево-судинні побічні ефекти. Ці побічні ефекти визначали, використовуючи відомі способи: дослідження in vitro гену hERG (гену специфічних калієвих каналів серця людини) як описано у Z. Zhou et al., "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Cells Studied at Physiological Temperature", Biophysical J. 74:230-241 (1998); і APD (тривалість дії потенціалу), використовуючи волокна Пуркін'є у морської свинки як описано у J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines", Arzneimittelforschung 46(8):834-837 (1996).

Невропатичний біль: Для оцінки дії заміщений хіноксаліном піперидин при лікуванні або попередженні невропатичного болю може бути використана модель Сельтцера або модель Чанга.

В моделі Сельтцера, використовують модель невропатичного болю за допомогою часткової лігатури сідничного нерву для продукування невропатичної гіпералгезії у щурів (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", Pain 43:205-218 (1990)). Часткове лігування лівої частини сідничного нерва здійснювали, використовуючи анестезію за допомогою інгаляції ізофлурану/O₂. Після проведення анестезії, ліву стегно щура відрізали і сідничний нерв звільняли через маленький надріз і обережно розсовували оточуючі з'єднувальні тканини в місці найближчому до трохантеру, але віддаленому від точки, в

якій загальний сідничний нерв розгалужується вздовж півсухожилкового м'язу та заднього двоголового м'язу. Шовковою ниткою 7-0 оплутували нерв використовуючи 3/8 зігнутою обернено обрізану мініголку і компактно лігували таким чином, щоб від 1/3 до 1/2 товщини дорсальної частини нерву утримувалось лігатурою. На рану накладали один м'язовий шов (4-0 нейлон (Vicryl)) і хірургічним клеєм Vetbond. Після операції, площину рани обпилювали порошком антибіотику. Фіктивно-оброблених щурів піддавали ідентичній хірургічній процедурі, за винятком того, що сідничний

нерв не піддавали маніпуляції. Після операції, тварин зважували і поміщали на теплу подушку до їх відновлення після анестезії. Тварин потім повертали до їх кліток для утримування до початку аналізу поведінки. Тварину оцінювали по відповіді на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, як описано нижче, перед хірургічним втручанням (базис), потім безпосередньо перед і через 1, 3 і 5 годин після введення лікарського засобу в задню лапу тварини. Відсоток усунення невропатичної гіпералгезії визначали наступним чином:

$$\% \text{ Усунення} = \frac{[(\text{ПВЛ після введення}) - (\text{ПВЛ перед введенням})]}{[(\text{ПВЛ базова}) - (\text{ПВЛ перед введенням})]} \times 100$$

В моделі Чанга, використовували модель невропатичного болю шляхом накладання лігатури на спинний нерв для продукування механічної гіпералгезії, термальної гіпералгезії і тактильної алодинії у щурів. Операцію здійснювали, використовуючи анестезію за допомогою інгаляції ізофлурану/О₂. Після початку дії анестезії робили 3 см надріз і ліві параспинальні м'язи відокремлювали від остистих відростків хребта на рівнях L₄-S₂ відділів. Для візуального ідентифікування спинних нервів L₄-L₆ відділу обережно видаляли L₆ поперековий відросток хребта, використовуючи пару маленьких кусачок. Спинний нерв(и) лівих відділів хребта L₅ (або L₅ і L₆) ізолювали і щільно лігували шовковою ниткою. Впевнювались у повному гемостазі і рану зашивали, використовуючи нитки, що не абсорбуються, такі як нейлонові нитки або скріпки із нержавіючої сталі. Фіктивно-оброблених щурів піддавали ідентичній хірургічній процедурі, за винятком того, що не маніпулювали з спинним(и) нервом(нервами). Після операції тварин зважували, підшкірно вводили фізіологічний розчин або лактат Рінгера, площу рани обпорошували антибіотиком і тримали тварин на теплій подушці до їх відновлення після анестезії. Тварин потім повертали до їх кліток для утримання до початку аналізу поведінки. Тварин оцінювали по відповіді на шкідливе механічне стимулювання шляхом визначення ПВЛ, як описано нижче, перед хірургічним втручанням (базис), потім безпосередньо перед і після 1, 3 і 5 години після введення заміщеної хіноксаліном піперидинової сполуки в ліву задню лапу тварини. Тварину також можна оцінити по відповіді на шкідливе термальне стимулювання або тактильної алодинії, як описується нижче. Модель Чанга невропатичного болю описується S. H. Kim у "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", Pain 50(3):355-363(1992).

Відповідь на механічне стимулювання як оцінка механічної гіпералгезії: Дослідження стискання лапи може бути використано для оцінки механічної гіпералгезії. Для цього дослідження, поріг відсмикування задньої лапи (ПВЛ) для шкідливого механічного стимулювання визначали, використовуючи анальгезиметр (Model 7200, комерційно доступний від Ugo Basile of Italy) як описано у C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in

Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", Pharmacol. Biochem. and Behavior 31:451-455 (1988). Максимальну вагу, що може бути застосована до задньої лапи встановлювали 250 г і за кінцеву точку вибирали як повне відсмикування лапи. ПВЛ визначали для кожного щура в кожний момент часу і тестували або тільки вражену (іпсилатеральну) лапу, або обидві, іпсилатеральну і контралатеральну (неушкоджену) лапи.

Відповідь на термальне стимулювання як оцінка термальної гіпералгезії: Тест підшови може бути використаний для оцінки термальної гіпералгезії. Для цього тесту, визначають затримку відсмикування задньої лапи (ЗВЛ) при шкідливому термальному стимулюванні, використовуючи підшовний апарат (комерційно доступний від Ugo Basile of Italy) відповідно до методики, описаній K. Hargreaves et al. у "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", Pain 32(1):77-88 (1988) Максимальний час дії встановлювали 32 секунди для усунення можливості ушкодження тканини і будь-яких направлено відсмикування лапи від узятого джерела тепла як кінцеву точку. Визначали три відсмикування для кожної точки часу і усереднювали. Тестували або тільки вражену (іпсилатеральну) лапу, або обидві, іпсилатеральну і контралатеральну (неушкоджену) лапи.

Оцінка тактильної алодинії: Для оцінки тактильної алодинії, щурів поміщали в прозорі плексигласові відсіки з сітчастим дном і дозволяли звикнути протягом, щонайменше, 15 хвилин. Після звикання, ряд моноволокон фон Фрея під'єднували до поверхні підшови лівої (прооперованої) лапи кожного щура. Ряд моноволокон фон Фрея, що складається з шести моноволокон із діаметром, що збільшується, з найменшим діаметром волокна позначеним одиницею. Проводили п'ять досліджень з кожним волокном з кожним окремим дослідженням через приблизно 2 хвилини. Кожне дослідження тривало протягом 4-8 секунд або до ноцицептивної поведінки відсмикування. Здригування, відсмикування лапи або облизування лапи розглядалися як ноцицептивні відповіді поведінки.

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних в прикладах, які призначені для ілюстрації деяких аспектів ви-

находу і будь-які втілення, що є функціонально еквівалентними знаходяться в межах цього винаходу.

Насправді, різні модифікації винаходу, на додаток до тих показані і описані в цьому документі,

будуть очевидними спеціалістам в цій галузі і призначені для потрапляння в межі пунктів формули винаходу, що додається.

В описі наведений ряд посилань, повний опис яких включений сюди як посилання.