



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107080

(13) C2

(51) МПК

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 317/06 (2006.01)

C07D 295/096 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 14123

(22) Дата подання заявки: 29.04.2010

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 25.11.2014(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: 61/174,054(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: 30.04.2009(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: US(41) Публікація відомостей  
про заявку: 12.03.2012, Бюл.№ 5(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 25.11.2014, Бюл.№ 22(86) Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ РСТ/EP2010/055789,  
29.04.2010

(72) Винахідник(и):

Хаупт Андреас (DE),  
Полькі Фрауке (DE),  
Дрешер Карла (DE),  
Вікке Карстен (DE),  
Унгер Ліліане (DE),  
Рело Ана-Люсія (DE),  
Беспалов Антон (DE),  
Фогг Барбара (DE),  
Бакфіш Гізела (DE),  
Дельцер Юрген (DE),  
Чжан Мін (US),  
Лао Яньбінь (US)

(73) Власник(и):

ЕББВІ ДОЙЧЛАНД ГМБХ УНД КО. КГ,  
Max-Planck-Ring 2, D-65205 Wiesbaden,  
Germany (DE),  
ЕББВІ ІНК,  
1 North Waukegan Road, North Chicago, IL  
60064, United States of America (US)

(74) Представник:

Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.  
№115(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

WO 99/02502 A2; 21.01.1999

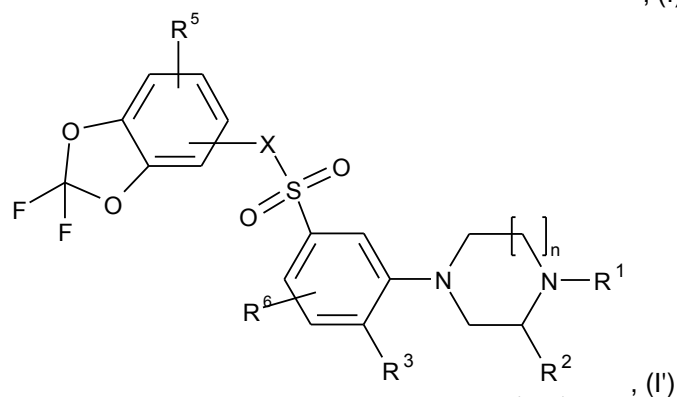
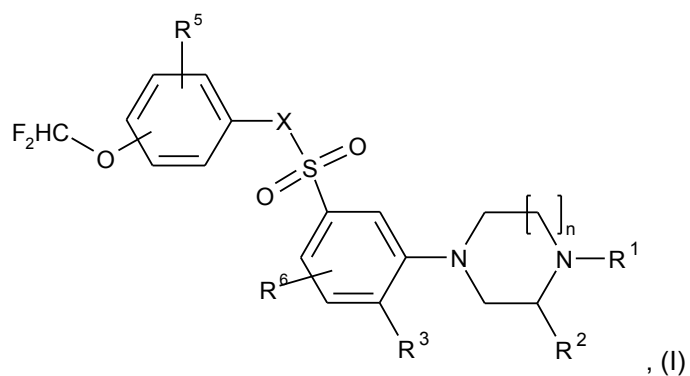
US 2003/069254 A1; 10.04.2003

(54) СПОЛУКИ N-ФЕНІЛ(ПІПЕРАЗИНІЛ АБО ГОМОПІПЕРАЗИНІЛ)БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІДУ АБО  
БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛФЕНІЛ(ПІПЕРАЗИНУ АБО ГОМОПІПЕРАЗИНУ), ПРИДАТНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ РЕАГУЮТЬ НА МОДУЛЮВАННЯ РЕЦЕПТОРА 5-HT<sub>6</sub> СЕРОТОНІНУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензолсульфонамідів або бензолсульфонілфеніл(піперазину або гомопіперазину), фармацевтичних композицій, що їх містять, і їх застосування у терапії. Сполуки мають цінні терапевтичні властивості і, зокрема, можуть застосовуватися для лікування захворювань, які реагують на модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub> серотоніну.

UA 107080 C2



де X є хімічним зв'язком або групою N-R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> є воднем або метилом; R<sup>2</sup> є воднем або метилом; R<sup>3</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом, фтором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; R<sup>4</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкіл-CH<sub>2</sub>-; R<sup>5</sup> є воднем, фтором, хлором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси; R<sup>6</sup> є воднем, фтором або хлором; i n є 1 або 2.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується сполук N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензолсульфонамідів або бензолсульфонілфеніл(піперазини або гомопіперазини), фармацевтичних композицій, що містять їх, і їх застосування у терапії.

Сполуки мають цінні терапевтичні властивості і, зокрема, можуть застосовуватися для лікування захворювань, які реагують на модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub> серотоніну. Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-HT), моноамінний нейротрансмітер і гормон місцевої дії, утворюється у результаті гідроксильовання і декарбоксілювання триптофану. Його найвища концентрація виявляється у клітинах ентерохромафіноциту шлунково-кишкового тракту, при цьому інша кількість присутня переважно у тромбоцитах та у центральній нервовій системі (ЦНС). 5-HT залучений до великої кількості фізіологічних і патофізіологічних шляхів. На периферії він скорочує ряд гладких м'язів та індукує ендотелій-залежну вазодилатацію. Вважається, що у ЦНС він пов'язаний з великою кількістю функцій, включаючи регуляцію апетиту, настрою, тривоги, галюцинацій, сну, позивів до блювання і сприйняття болю.

Нейрони, які секретиують 5-HT, називають серотонінергічними. Функція 5-HT базується на його взаємодії зі специфічними (серотонінергічними) нейронами. До теперішнього часу ідентифіковані сім типів рецепторів 5-HT: 5-HT<sub>1</sub> (з субтипами 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> і 5-HT<sub>1F</sub>), 5-HT<sub>2</sub> (з субтипами 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> і 5-HT<sub>2C</sub>), 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (з субтипами 5-HT<sub>5A</sub> і 5-HT<sub>5B</sub>), 5-HT<sub>6</sub> і 5-HT<sub>7</sub>. Більшість цих рецепторів зв'язана з G-білками, які впливають на активності або аденілатциклази, або фосфоліпази C $\gamma$ .

Безсумнівно, що рецептори 5-HT<sub>6</sub> людини зв'язані з аденілатциклазою. Вони розподілені у лімбічній, стріарній і кортикальній областях мозку і проявляють високу афінність до нейролептиків.

Можна очікувати, що модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub> за допомогою придатних речовин буде позитивно впливати на визначені розлади, включаючи когнітивні порушення, такі як порушення пам'яті, когнітивності і здібності до навчання, зокрема, пов'язані з хворобою Альцгеймера, старечі когнітивні порушення і помірні когнітивні порушення, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади особистості, такі як шизофренія, зокрема, когнітивні порушення, пов'язані з шизофренією, афективні розлади, такі як депресія, тривожні і обсесивно-компульсивні розлади, порушення рухливості або рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона і епілепсія, мігрень, розлади сну (включаючи порушення добового ритму), розлади харчування, такі як анорексія і булімія, деякі шлунково-кишкові розлади, такі як синдром подразненого кишечника, захворювання, пов'язані з нейродегенерацією, такі як інсульт, травма хребта або голови і черепно-мозкові травми, такі як гідроцефалія, захворювання, пов'язані зі згубною залежністю, і ожиріння (дивіться, наприклад, публікацію A. Meneses, Drug News Perspect 14(7) (2001) pp. 396-400 і літературу, що цитується в ній; J. Pharmacol. Sci. Vol. 101 (Suppl. 1), 2006, p. 124). При передклінічних і клінічних дослідженнях було виявлено, що модулятори рецептора 5-HT<sub>6</sub>, такі як PRX-07034 (EPIX Pharmaceuticals), особливо підходять для лікування когнітивних розладів, зокрема, пов'язаних з хворобою Альцгеймера або шизофренією, або для лікування ожиріння (дивіться, наприклад, інформацію в інтернеті на сайті <http://www.epixpharma.com/products/prx-07034.asp>).

У патентних документах WO 98/027081, WO 99/02502, WO 00/12623, WO 00/12073, US 2003/0069233, WO 02/08179, WO 02/92585, WO 2006/010629 описані деякі сполуки бензолсульфонанілідів, що мають антагоністичну активність стосовно рецептора 5-HT<sub>6</sub>, і запропоноване застосування цих сполук для лікування розладів, які сприйнятливі до лікування за допомогою антагоністів рецептора 5-HT<sub>6</sub>, таких як деякі розлади ЦНС, наркотична залежність, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, ожиріння і діабет типу II. У патентних документах WO 2004/080986 і WO 03/014097 описані деякі сполуки діарилсульфонів, при цьому пропонується застосування цих сполук для лікування розладів, які сприйнятливі до лікування за допомогою антагоністів рецептора 5-HT<sub>6</sub>, таких як деякі розлади ЦНС, наркотична залежність, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, ожиріння і діабет типу II. У патентному документі WO 2008087123 пропонується сполуки, що мають антагоністичну активність стосовно рецептора 5-HT<sub>6</sub>, для запобігання виникненню рецидиву наркотичної залежності.

Проте, все ще існує постійна необхідність у розробці сполук, що мають високу афінність до рецептора 5-HT<sub>6</sub> і проявляють високу селективність до цього рецептора. Зокрема, сполуки повинні мати низьку афінність до адренергічних рецепторів, таких як  $\alpha_1$ -адренергічний рецептор, гістамінових рецепторів, таких як H<sub>1</sub>-рецептор, і допамінових рецепторів, таких як D<sub>2</sub>-рецептор, для того, щоб виключити або зменшити значні побічні ефекти, пов'язані з модулюванням цих рецепторів, такі як постуральна гіпотензія, рефлексорна тахікардія, потенціювання гіпотензивної дії празозину, теразозину, доксазозину і лабеталолу, або

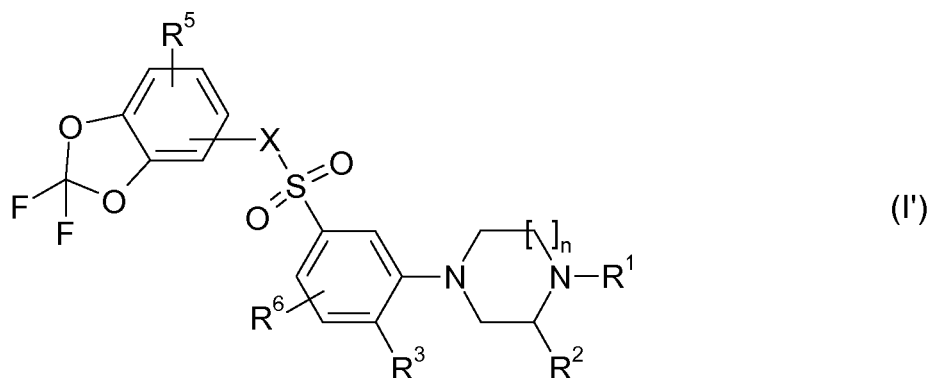
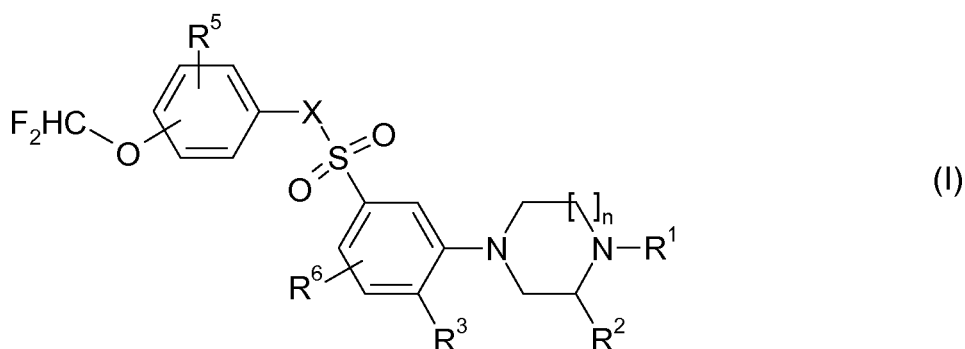
запаморочення, пов'язане з блокадою  $\alpha_1$ -адренергічного рецептора, збільшення ваги, седативний ефект, сонливість, або потенціювання дії депресантів ЦНС, пов'язане з блокадою  $H_1$ -рецептора, або екстрапірамідний розлад руху, такий як розлад тонусу, паркінсонізм, акатизія, пізня дискінезія або синдром кролика, або ендокринні ефекти, такі як підвищення пролактину (галакторея, гінекомастія, менструальні зміни, сексуальна дисфункція у чоловіків), пов'язані з блокадою  $D_2$ -рецептора.

Однією задачею даного винаходу є розробка сполук, які мають високу афінність до рецептора 5-HT<sub>6</sub>. Ще однією задачею даного винаходу є розробка сполук, які селективно зв'язують рецептор 5-HT<sub>6</sub>.

Крім того, сполуки повинні також мати хороші фармакологічні властивості, наприклад, високу біодоступність і/або високу метаболічну стабільність.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензол-сульфонамідів або бензолсульфонілфеніл(піперазинів або гомопіперазинів) формули (I) або (I'):



де:

X є хімічним зв'язком або групою N-R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> є воднем або метилом;

R<sup>2</sup> є воднем або метилом;

R<sup>3</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом (наприклад, метилом), фтором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси (наприклад, метокси) або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом), C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкілом або -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкілом (наприклад, циклопропілметилом);

R<sup>5</sup> є воднем, фтором, хлором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом (наприклад, метилом), фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси (наприклад, метокси) або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси;

R<sup>6</sup> є воднем, фтором або хлором; і

n є 1 або 2,

і їх фізіологічно прийнятних солей приєднання кислоти та їх N-оксидів.

Вказані сполуки, тобто N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензол-сульфонаміди або бензолсульфонілфенілпіперазини або -гомопіперазини і їх фізіологічно прийнятні солі приєднання кислоти та їх N-оксиди, проявляють, у разучій і несподіваній мірі, високу афінність до зв'язування з рецептором 5-HT<sub>6</sub>, і тому вони можуть застосовуватися як лікарські препарати.

Тому, крім того, даний винахід стосується сполук формули (I) або (I') для застосування у терапії.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають сполуки формули (I) і (I') і, необов'язково, фізіологічно прийнятний носій і/або допоміжну речовину.

Зокрема, вказані сполуки, тобто N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензолсульфонаміди або бензолсульфонілфеніл(піперазини або гомопіперазини) і їх фізіологічно прийнятні солі приєднання кислоти та їх N-оксиди, є модуляторами рецептора 5-HT<sub>6</sub>.

5 Тому, крім того, даний винахід стосується сполук формули (I) або (I') для застосування для модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub>.

Даний винахід також стосується застосування сполук формули (I) або (I') при одержанні лікарського препарату для модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub> і відповідних способів модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub>.

10 Відомо, що модулятори рецептора 5-HT<sub>6</sub> і, зокрема, антагоністи рецептора 5-HT<sub>6</sub>, застосовуються для лікування ряду розладів.

Тому, крім того, даний винахід стосується сполук формули (I) або (I') для застосування для лікування вказаних розладів.

15 Даний винахід також стосується застосування сполук формули (I) або (I') при одержанні лікарського препарату для лікування вказаних розладів і відповідних способів лікування вказаних розладів.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Розлади і захворювання, які сприйнятливі до лікування за допомогою сполуки формули (I) або (I'), включають, наприклад, розлади і захворювання центральної нервової системи, зокрема, когнітивні порушення, такі як порушення пам'яті, когнітивності і здібності до навчання, зокрема, пов'язані з хворобою Альцгеймера, старечі когнітивні порушення і помірні когнітивні порушення, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), розлади особистості, такі як шизофренія, зокрема, когнітивні порушення, пов'язані з шизофренією, афективні розлади, такі як депресія, тривожні і obsесивно-компульсивні розлади, порушення рухливості або рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона і епілепсія, мігрень, розлади сну (включаючи порушення добового ритму), розлади харчування, такі як анорексія і булімія, деякі шлунково-кишкові розлади, такі як синдром подразненого кишечника, захворювання, пов'язані з нейродегенерацією, такі як інсульт, травма хребта або голови і черепно-мозкові травми, такі як гідроцефалія, захворювання, пов'язані зі згубною залежністю, і ожиріння.

30 Пропоновані сполуки формули (I) або (I') даної структури можуть існувати у різних просторових розташуваннях, наприклад, якщо вони мають один або більше центрів асиметрії, полізаміщені кільця або подвійні зв'язки, або у вигляді різних таутомерів, то винахід також стосується енантіомерних сумішей, зокрема, рацематів, діастереомерних сумішей і таутомерних сумішей, але, переважно, відповідних практично чистих енантіомерів (енантіомерно чистих), діастереомерів і таутомерів сполук формули (I) або (I') і/або їх солей, і/або їх N-оксидів.

Винахід також стосується фізіологічно прийнятних солей сполук формули (I) або (I'), зокрема, солей приєднання кислоти з фізіологічно прийнятними кислотами. Прикладами придатних фізіологічно прийнятних органічних і неорганічних кислот є хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфонові кислоти, такі як метансульфонова кислота, ароматичні сульфонові кислоти, такі як бензолсульфонова кислота і толуолсульфонова кислота, щавлева кислота, maleїнова кислота, фумарова кислота, молочна кислота, винна кислота, адипінова кислота і бензойна кислота. Інші використовувані кислоти описані у публікації Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhauser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966.

45 Винахід також стосується N-оксидів сполук формули (I) або (I'), за умови, що ці сполуки містять основний атом азоту, такий як атом азоту піперазинового фрагмента.

Органічні фрагменти, згадані у наведених вище визначеннях змінних, є, так само як термін галоген, збірними термінами для індивідуальних переліків індивідуальних членів групи. Префікс C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> вказує у кожному випадку можливе число вуглецевих атомів у групі.

Використовуваний в описі даного винаходу C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл є лінійною або розгалуженою алкільною групою, що має 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атоми. Приклади такої групи включають метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, 1-метилпропіл (=2-бутил), 2-метилпропіл (=ізобутил) і 1,1-диметилетил (=трет-бутил).

55 Використовуваний в описі даного винаходу фторований C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкіл є лінійною алкільною групою, що має 1 або 2 вуглецевих атоми, в якій щонайменше один атом водню, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 атомів водню, заміщені за допомогою фтору. Приклади такої групи включають фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 1,1,2,2-тетрафторетил і 1,1,2,2,2-пентафторетил.

Використовуваний в описі даного винаходу  $C_1$ - $C_2$ алкокси є лінійною алкільною групою, що має 1 або 2 вуглецевих атоми, яка зв'язана з іншою частиною молекули через атом кисню, тобто метокси і етокси.

Використовуваний в описі даного винаходу фторований  $C_1$ - $C_2$ алкокси є визначеною вище алкоксильною групою, в якій щонайменше один, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 атомів водню заміщені атомами фтору. Прикладами такої групи є фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси, 2,2,2-трифторетокси і 1,1,2,2-тетрафторетокси.

Використовуваний в описі даного винаходу  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкіл є циклоаліфатичним радикалом, що має від 3 до 4 вуглецевих атомів, тобто циклопропіл і циклобутил.

3 точки зору здатності сполук модулювати рецептор 5-HT<sub>6</sub>, переважно, щоб змінні  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $n$  мали наведені нижче значення, які, окремо або у комбінації, представляють конкретні варіанти здійснення сполук формули (I) або (I').

$X$  є хімічним зв'язком або групою  $N-R^4$ . Перший переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $X$  є групою  $N-R^4$ .

$R^1$  є воднем або метилом. Другий переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^1$  є воднем. Інший варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^1$  є метилом.

$R^2$  є воднем або метилом. Третій переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^2$  є воднем.

Інший варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', де  $R^2$  є метилом. Якщо  $R^2$  є метилом, то вуглецевий атом, який несе  $R^2$ , створює центр хіральності. Тому особливий варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^2$  є метилом і де вуглецевий атом, який несе  $R^2$ , має S-конфігурацію. Інший особливий варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^2$  є метилом і де вуглецевий атом, який несе  $R^2$ , має R-конфігурацію.

Аналогічним чином, переважними є суміші сполук даного винаходу, де вуглецевий атом, який несе  $R^2$ , має S-конфігурацію або R-конфігурацію, відповідно. Ці суміші можуть містити однакові кількості або неоднакові кількості сполуки I, або однакові кількості або неоднакові кількості сполуки I', відповідно, які мають R-конфігурацію відносно фрагмента  $CH-R^2$ , і сполуки I або I', які мають S-конфігурацію відносно  $CH-R^2$ .

Термін "енантімерно чистий" означає, що суміш містить відповідну сполуку в енантімерно надлишку, що становить щонайменше 80 %, зокрема щонайменше 90 % (ee).

$R^3$  є воднем,  $C_1$ - $C_3$ алкілом (наприклад, метилом), фтором,  $C_1$ - $C_2$ алкокси (наприклад, метокси) або фторованим  $C_1$ - $C_2$ алкокси.

Перевага віддається сполукам формули I або I', їх фармакологічно прийнятним солям і їх N-оксидам, де  $R^3$  є метилом або метокси, дифторметокси або трифторметокси, зокрема, метилом або метокси, і найбільш переважно, метилом. Винахід також стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де  $R^3$  є воднем або фтором, зокрема, воднем.

$R^4$  є воднем,  $C_1$ - $C_4$ алкілом (наприклад, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом),  $C_3$ - $C_4$ циклоалкілом або  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл- $CH_2$ - (наприклад, циклопропілметилом).

Перевага віддається сполукам формули I або I', їх фармакологічно прийнятним солям і їх N-оксидам, де  $R^4$  є воднем, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом або циклопропілметилом. Більша перевага віддається сполукам даного винаходу, де  $R^4$  є воднем.

$R^5$  є воднем, фтором,  $C_1$ - $C_2$ алкілом (наприклад, метилом), фторованим  $C_1$ - $C_2$ алкілом,  $C_1$ - $C_2$ алкокси (наприклад, метокси) або фторованим  $C_1$ - $C_2$ алкокси.

Переважно, щоб  $R^5$  вибирали з групи, що складається з водню, фтору, метилу, трифторметилу, метокси, дифторметокси і трифторметокси, і більш переважно, з водню, метокси і дифторметокси. Аналогічним чином, перевага віддається сполукам формули I або I', де  $R^5$  є хлором. В особливому переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^5$  є воднем. В іншому особливому переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^5$  вибирають з фтору, метилу, трифторметилу, метокси, дифторметокси і трифторметокси, і більш переважно, з метилу, метокси і дифторметокси. Аналогічним чином, більша перевага віддається сполукам формули I або I', де  $R^5$  є фтором. Аналогічним чином, більша перевага віддається сполукам формули I або I', де  $R^5$  є хлором.

$R^6$  є воднем, фтором або хлором, переважно, воднем або фтором. В особливо переважному варіанті здійснення винаходу,  $R^6$  є воднем. В іншому особливому варіанті здійснення винаходу,  $R^6$  не є воднем, зокрема, є фтором. Якщо  $R^6$  не є воднем, то переважно, щоб  $R^6$  розташовувався у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

5 Перевага віддається тим сполукам формули I або I', їх фармакологічно прийнятним солям і їх N-оксидам, де  $R^3$  є метилом або метокси, і  $R^6$  є воднем, або  $R^3$  є метилом або метокси, і  $R^6$  є фтором, розташованим у 5- або 6-положенні бензольного кільця, або обидва  $R^3$  і  $R^6$  є воднем, або  $R^3$  є воднем і  $R^6$  є фтором, розташованим у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

10 Відповідно до додаткового особливого варіанту здійснення,  $R^5$  і  $R^6$  є воднем,  $R^3$  вибирають з групи, що складається з  $C_1$ - $C_2$ алкілу (наприклад, метилу) і  $C_1$ - $C_2$ алкокси (наприклад, метокси), і  $R^4$  вибирають з групи, що складається з водню,  $C_1$ - $C_4$ алкілу (наприклад, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу) або циклопропілметилу.

n складає 1 або 2, у результаті утворюючи фрагмент піперазину або гомопіперазину. Перевага віддається n, що дорівнює 1, тобто сполукам, що мають фрагмент піперазину.

15 Особливо переважний варіант здійснення Ia винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є воднем;

$R^2$  є воднем;

20  $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і

$R^4$  є воднем.

Додатковий особливо переважний варіант здійснення Ib винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є воднем;

25  $R^2$  є воднем;

$R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і

$R^4$  є метилом.

30 Додатковий особливо переважний варіант здійснення Ic винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є метилом;

$R^2$  є воднем;

$R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і

35  $R^4$  є воднем.

Додатковий особливо переважний варіант здійснення Id винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є метилом;

$R^2$  є воднем;

40  $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і

$R^4$  є метилом.

Особливо переважний варіант здійснення Ie винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

45  $R^1$  є воднем;

$R^2$  є воднем;

$R^3$  є воднем або фтором, зокрема, воднем; і

$R^4$  є воднем.

50 Додатковий особливо переважний варіант здійснення If винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є воднем;

$R^2$  є воднем;

$R^3$  є воднем або фтором, зокрема, воднем; і

$R^4$  є метилом.

55 Додатковий особливо переважний варіант здійснення Ig винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

$R^1$  є метилом;

$R^2$  є воднем;

$R^3$  є воднем або фтором, зокрема, воднем; і

60  $R^4$  є воднем.

Додатковий особливо переважний варіант здійснення lh винаходу стосується сполук формули I, їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 5  $R^1$  є метилом;  
 $R^2$  є воднем;  
 $R^3$  є воднем або фтором, зокрема, воднем; і  
 $R^4$  є метилом.

Серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикали  $R^5$  і  $R^6$  у формулі I є обидва воднем.

- 10 Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є воднем і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є фтором, який розташований у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є метокси і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є воднем.

- 15 Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є метокси і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є фтором, який розташований у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

- 20 Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є диформметокси і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є воднем.

Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є диформметокси і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є фтором, який розташований у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

- 25 Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є хлором і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є воднем.

Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є фтором і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є воднем.

- 30 Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення la, lb, lc, ld, le, lf, lg і lh, перевага віддається тим, в яких радикал  $R^5$  у формулі I є диформметокси і в яких радикал  $R^6$  у формулі I є воднем.

Особливо переважний варіант здійснення l'a винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 35  $R^1$  є воднем;  
 $R^2$  є воднем;  
 $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і  
 $R^4$  є воднем.

- 40 Особливо переважний варіант здійснення l'b винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- $R^1$  є воднем;  
 $R^2$  є метилом;  
 $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і  
 $R^4$  є воднем.

Особливо переважний варіант здійснення l'c винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 50  $R^1$  є воднем;  
 $R^2$  є воднем;  
 $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і  
 $R^4$  є метилом.

- 55 Особливо переважний варіант здійснення l'd винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- $R^1$  є воднем;  
 $R^2$  є метилом;  
 $R^3$  є метилом, метокси, диформметокси або триформметокси, зокрема, метилом або метокси; і  
 $R^4$  є метилом.



Особливо переважний варіант здійснення I'e винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 5 R<sup>1</sup> є воднем;  
R<sup>2</sup> є воднем;  
R<sup>3</sup> є воднем або фтором, зокрема, воднем; і  
R<sup>4</sup> є воднем.

Особливо переважний варіант здійснення I'f винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 10 R<sup>1</sup> є воднем;  
R<sup>2</sup> є метилом;  
R<sup>3</sup> є воднем або фтором, зокрема, воднем; і  
R<sup>4</sup> є воднем.

Особливо переважний варіант здійснення I'g винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 15 R<sup>1</sup> є воднем;  
R<sup>2</sup> є воднем;  
R<sup>3</sup> є воднем або фтором, зокрема, воднем; і  
R<sup>4</sup> є метилом.

Особливо переважний варіант здійснення I'h винаходу стосується сполук формули I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 20 R<sup>1</sup> є воднем;  
R<sup>2</sup> є метилом;  
R<sup>3</sup> є воднем або фтором, зокрема, воднем; і  
R<sup>4</sup> є метилом.

25 Серед сполук варіантів здійснення I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g і I'h, перевага віддається тим, в яких радикали R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> у формулі I' є обидва воднем.

Аналогічним чином, серед сполук варіантів здійснення I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g і I'h, перевага віддається тим, в яких радикал R<sup>5</sup> у формулі I' є воднем і в яких радикал R<sup>6</sup> у формулі I' є фтором, який розташований у 5- або 6-положенні бензольного кільця.

30 Серед сполук формули I, зокрема, серед сполук варіантів здійснення Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig і Ih, особлива перевага віддається тим, в яких OCHF<sub>2</sub>-радикал розташований на бензольному кільці у мета-положенні відносно X. Серед цих сполук особлива перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> є воднем. Аналогічним чином, серед цих сполук перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> не є воднем, і зокрема, його вибирають з фтору, хлору, метилу, трифторметилу, метокси, дифторметокси і трифторметокси і, більш переважно, з метилу, метокси і дифторметокси, і він розташований у пара-положенні відносно X, або у пара-положенні відносно OCHF<sub>2</sub>-радикала.

40 Аналогічним чином, серед сполук формули I, зокрема, серед сполук варіантів здійснення Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig і Ih, особлива перевага віддається тим, в яких OCHF<sub>2</sub>-радикал розташований на бензольному кільці в орто-положенні відносно X. Серед цих сполук особлива перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> є воднем. Аналогічним чином, серед цих сполук перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> не є воднем і, зокрема, його вибирають з фтору, хлору, метилу, трифторметилу, метокси, дифторметокси і трифторметокси і, більш переважно, з метилу, метокси і дифторметокси, і він розташований у пара-положенні відносно X, або у пара-положенні відносно OCHF<sub>2</sub>-радикала.

45 Аналогічним чином, серед сполук формули I, зокрема, серед сполук варіантів здійснення Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig і Ih, особлива перевага віддається тим, в яких OCHF<sub>2</sub>-радикал розташований на бензольному кільці у пара-положенні відносно X. Серед цих сполук особлива перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> є воднем. Аналогічним чином, серед цих сполук перевага віддається тим сполукам формули I, в яких R<sup>5</sup> не є воднем і, зокрема, його вибирають з фтору, хлору, метилу, трифторметилу, метокси, дифторметокси і трифторметокси і, більш переважно, з метилу, метокси і дифторметокси, і він розташований у мета-положенні відносно X.

50 Серед сполук формули I', зокрема, серед сполук варіантів здійснення I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f і I'g, особлива перевага віддається тим, в яких X приєднаний до бензольного кільця в α-положенні відносно 1,3-діоксольного кільця. Серед цих сполук особлива перевага віддається тим сполукам формули I', в яких R<sup>5</sup> є воднем.

55 Серед сполук формули I', зокрема, серед сполук варіантів здійснення I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f і I'g, особлива перевага віддається тим, в яких X приєднаний до бензольного кільця у β-положенні

відносно 1,3-діоксольного кільця. Серед цих сполук особлива перевага віддається тим сполукам формули I', в яких  $R^5$  є воднем.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 5      $X$  є хімічним зв'язком або групою  $N-R^4$ ;  
        $R^1$  є воднем або метилом;  
        $R^2$  є воднем або метилом, зокрема, воднем;  
        $R^3$  є воднем,  $C_1$ - $C_2$ алкілом, фтором,  $C_1$ - $C_2$ алкокси або фторованим  $C_1$ - $C_2$ алкокси, переважно, воднем, метилом, метокси, дифторметокси або трифторметокси, зокрема, воднем, метилом або метокси;  
 10      $R^4$  є воднем, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом або циклопропілметилом;  
        $R^5$  є воднем, фтором, хлором, метилом, трифторметилом, метокси, дифторметокси і трифторметокси, і більш переважно, воднем, метилом або метокси;  
        $R^6$  є воднем або фтором, який розташований у 5- або 6-положенні бензольного кільця; і  
 15      $n$  є 1 або 2.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- $X$  є хімічним зв'язком або групою  $N-R^4$ ;  
        $R^1$  є воднем або метилом, переважно, воднем;  
 20      $R^2$  є воднем;  
        $R^3$  є воднем,  $C_1$ - $C_2$ алкілом або  $C_1$ - $C_2$ алкокси, переважно, воднем, метилом або метокси, зокрема, метилом або метокси;  
        $R^4$  є воднем, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом або циклопропілметилом, переважно, воднем;  
 25      $R^5$  є воднем, хлором, фтором, дифторметокси, метилом або метокси, переважно, воднем, метилом або метокси, зокрема, воднем;  
        $R^6$  є воднем; і  
        $n$  є 1 або 2, переважно 1.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 30      $X$  є групою  $N-R^4$ ;  
        $R^1$  є воднем;  
        $R^2$  є воднем;  
        $R^3$  є  $C_1$ - $C_2$ алкілом або  $C_1$ - $C_2$ алкокси, переважно, метилом або метокси;  
 35      $R^4$  є воднем;  
        $R^5$  є воднем;  
        $R^6$  є воднем; і  
        $n$  є 1.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 40      $X$  є групою  $N-R^4$ ;  
        $R^1$  є воднем;  
        $R^2$  є воднем;  
        $R^3$  є  $C_1$ - $C_2$ алкілом або  $C_1$ - $C_2$ алкокси, переважно, метилом або метокси;  
 45      $R^4$  є воднем;  
        $R^5$  є хлором;  
        $R^6$  є воднем; і  
        $n$  є 1.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де:

- 50      $X$  є групою  $N-R^4$ ;  
        $R^1$  є воднем;  
        $R^2$  є воднем;  
        $R^3$  є  $C_1$ - $C_2$ алкілом або  $C_1$ - $C_2$ алкокси, переважно, метилом або метокси;  
 55      $R^4$  є воднем;  
        $R^5$  є фтором;  
        $R^6$  є воднем; і  
        $n$  є 1.

Особливо переважний варіант здійснення винаходу стосується сполук формули I або I', їх фармакологічно прийнятних солей і їх N-оксидів, де

X є групою N-R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> є воднем;

R<sup>2</sup> є воднем;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси, переважно, метилом або метокси;

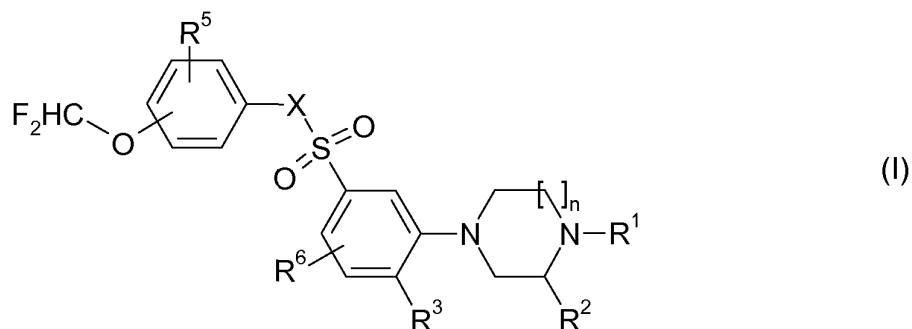
5 R<sup>4</sup> є воднем;

R<sup>5</sup> є диформметокси;

R<sup>6</sup> є воднем; i

n є 1.

10 Прикладами сполук відповідно до даного винаходу є сполуки формули I, їх фармакологічно прийнятні солі і їх N-оксиди, де R<sup>6</sup> є воднем, і значення X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> і положення R<sup>5</sup> і фрагмента OCHF<sub>2</sub> на бензольному кільці наводяться у показаній нижче таблиці A:



Таблиця А

№	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	OCHF <sub>2</sub> *	R <sup>5</sup>
1.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	H
2.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	H
3.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	пара	H
4.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
5.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
6.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
7.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
8.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
9.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
10.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
11.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
12.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
13.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
14.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	H
15.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	H
16.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	пара	H
17.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
18.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
19.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
20.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
21.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
22.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
23.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
24.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
25.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
26.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
27.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
28.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
29.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H

30.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
31.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
32.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
33.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
34.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
35.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
36.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
37.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
38.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
39.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
40.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
41.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
42.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
43.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
44.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
45.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
46.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
47.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
48.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
49.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
50.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
51.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
52.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
53.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
54.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
55.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
56.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
57.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
58.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
59.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
60.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
61.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
62.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
63.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
64.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
65.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
66.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
67.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
68.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
69.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
70.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
71.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
72.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
73.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
74.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
75.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
76.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

77.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
78.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
79.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
80.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
81.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
82.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
83.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
84.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
85.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
86.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
87.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
88.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
89.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
90.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
91.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
92.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
93.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
94.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
95.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
96.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
97.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
98.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
99.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
100.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
101.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
102.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
103.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
104.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
105.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
106.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
107.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
108.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
109.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
110.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
111.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
112.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
113.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
114.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
115.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
116.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
117.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	H
118.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	H
119.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	пара	H
120.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
121.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
122.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)

123.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
124.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
125.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
126.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
127.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
128.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
129.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
130.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	H
131.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	H
132.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	пара	H
133.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
134.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
135.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
136.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
137.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
138.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
139.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
140.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
141.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
142.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
143.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
144.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
145.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
146.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
147.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
148.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
149.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
150.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
151.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
152.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
153.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
154.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
155.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
156.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
157.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
158.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
159.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
160.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
161.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
162.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
163.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
164.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
165.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
166.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
167.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
168.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
169.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
170.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
171.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
172.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

173.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
174.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
175.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
176.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
177.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
178.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
179.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
180.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
181.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
182.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
183.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
184.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
185.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
186.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
187.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
188.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
189.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
190.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
191.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
192.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
193.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
194.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
195.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
196.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
197.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
198.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
199.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
200.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
201.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
202.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
203.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
204.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
205.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
206.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
207.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
208.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
209.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
210.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
211.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
212.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
213.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
214.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
215.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
216.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
217.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H

218.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
219.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
220.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
221.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
222.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
223.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
224.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
225.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
226.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
227.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
228.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
229.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
230.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
231.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
232.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
233.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	H
234.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	H
235.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	пара	H
236.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
237.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
238.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
239.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
240.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
241.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
242.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
243.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
244.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
245.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
246.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	H
247.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	H
248.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	пара	H
249.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
250.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
251.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
252.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
253.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
254.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
255.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
256.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
257.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
258.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
259.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
260.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
261.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
262.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
263.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
264.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)



265.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
266.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
267.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
268.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
269.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
270.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
271.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
272.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
273.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
274.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
275.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
276.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
277.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
278.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
279.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
280.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
281.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
282.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
283.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
284.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
285.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
286.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
287.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
288.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
289.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
290.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
291.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
292.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
293.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
294.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
295.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
296.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
297.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
298.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
299.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
300.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
301.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
302.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
303.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
304.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
305.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
306.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
307.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
308.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
309.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
310.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
311.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
312.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

313.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
314.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
315.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
316.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
317.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
318.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
319.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
320.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
321.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
322.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
323.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
324.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
325.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
326.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
327.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
328.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
329.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
330.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
331.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
332.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
333.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
334.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
335.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
336.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
337.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
338.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
339.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
340.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
341.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
342.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
343.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
344.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
345.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
346.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
347.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
348.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
349.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	H
350.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	H
351.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	пара	H
352.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
353.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
354.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
355.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
356.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
357.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)

358.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
359.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
360.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
361.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
362.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	H
363.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	H
364.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	пара	H
365.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
366.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
367.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
368.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
369.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
370.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
371.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
372.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
373.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
374.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
375.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
376.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
377.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
378.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
379.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
380.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
381.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
382.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
383.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
384.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
385.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
386.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
387.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
388.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
389.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
390.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
391.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
392.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
393.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
394.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
395.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
396.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
397.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
398.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
399.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
400.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
401.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
402.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
403.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
404.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
405.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
406.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)

407.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
408.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
409.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
410.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
411.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
412.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
413.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
414.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
415.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
416.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
417.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
418.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
419.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
420.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
421.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
422.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
423.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
424.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
425.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
426.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
427.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
428.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
429.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
430.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
431.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
432.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
433.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
434.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
435.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
436.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
437.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
438.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
439.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
440.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
441.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
442.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
443.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
444.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
445.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
446.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
447.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
448.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
449.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
450.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
451.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
452.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

453.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
454.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
455.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
456.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
457.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
458.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
459.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
460.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
461.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
462.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
463.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
464.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
465.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	H
466.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	H
467.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	пара	H
468.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
469.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
470.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
471.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
472.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
473.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
474.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
475.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
476.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
477.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
478.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	H
479.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	H
480.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	пара	H
481.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
482.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
483.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
484.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
485.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
486.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
487.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
488.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
489.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
490.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
491.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
492.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
493.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
494.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
495.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
496.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
497.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
498.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
499.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)

500.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
501.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
502.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
503.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
504.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
505.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
506.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
507.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
508.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
509.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
510.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
511.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
512.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
513.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
514.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
515.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
516.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
517.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
518.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
519.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
520.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
521.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
522.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
523.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
524.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
525.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
526.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
527.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
528.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
529.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
530.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
531.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
532.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
533.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
534.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
535.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
536.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
537.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
538.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
539.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
540.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
541.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
542.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
543.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
544.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
545.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
546.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)

547.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
548.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
549.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
550.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
551.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
552.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
553.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
554.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
555.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
556.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
557.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
558.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
559.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
560.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
561.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
562.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
563.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
564.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
565.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
566.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
567.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
568.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
569.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
570.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
571.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
572.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
573.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
574.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
575.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
576.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
577.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
578.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
579.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
580.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
581.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	H
582.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	H
583.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	пара	H
584.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
585.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
586.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
587.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
588.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
589.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
590.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
591.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
592.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )

593.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
594.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	H
595.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	H
596.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	пара	H
597.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
598.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
599.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
600.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
601.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
602.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
603.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
604.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно NH)
605.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
606.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
607.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
608.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
609.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
610.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
611.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
612.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
613.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
614.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
615.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
616.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
617.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
618.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
619.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
620.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	H
621.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	H
622.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	пара	H
623.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
624.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
625.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
626.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
627.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
628.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
629.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
630.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
631.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
632.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
633.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
634.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
635.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
636.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
637.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
638.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
639.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
640.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
641.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H



642.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
643.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
644.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
645.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
646.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
647.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
648.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
649.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
650.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
651.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
652.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
653.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
654.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
655.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
656.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
657.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
658.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
659.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
660.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
661.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
662.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
663.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
664.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
665.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
666.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
667.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
668.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
669.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
670.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
671.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
672.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
673.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
674.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
675.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
676.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
677.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
678.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
679.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
680.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
681.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
682.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
683.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
684.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
685.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
686.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)

687.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
688.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
689.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	H
690.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	H
691.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	пара	H
692.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
693.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
694.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
695.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
696.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
697.	1	H	H	F	NH	орто	H
698.	1	H	H	F	NH	мета	H
699.	1	H	H	F	NH	пара	H
700.	1	H	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
701.	1	H	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
702.	1	H	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
703.	1	H	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
704.	1	H	H	F	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
705.	1	H	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
706.	1	H	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
707.	1	H	H	F	NH	орто	F (пара відносно NH)
708.	1	H	H	F	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
709.	1	H	H	F	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
710.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	H
711.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	H
712.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	пара	H
713.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
714.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
715.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
716.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
717.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
718.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
719.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
720.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно NH)
721.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
722.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
723.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	H
724.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	H
725.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	пара	H
726.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
727.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
728.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
729.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
730.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
731.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
732.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
733.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
734.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )

735.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
736.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	H
737.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	H
738.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	пара	H
739.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
740.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
741.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
742.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
743.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
744.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
745.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
746.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
747.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
748.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
749.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
750.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
751.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
752.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
753.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
754.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
755.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
756.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
757.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
758.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
759.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
760.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
761.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
762.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
763.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
764.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
765.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
766.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
767.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
768.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
769.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
770.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
771.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
772.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
773.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
774.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
775.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
776.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
777.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
778.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
779.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
780.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
781.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H

782.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
783.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
784.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
785.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
786.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
787.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
788.	1	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
789.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
790.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
791.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
792.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
793.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
794.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
795.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
796.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
797.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	H
798.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	H
799.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	пара	H
800.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
801.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
802.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
803.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
804.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
805.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	H
806.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	H
807.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	пара	H
808.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
809.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
810.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
811.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
812.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
813.	2	H	H	F	NH	орто	H
814.	2	H	H	F	NH	мета	H
815.	2	H	H	F	NH	пара	H
816.	2	H	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
817.	2	H	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
818.	2	H	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
819.	2	H	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
820.	2	H	H	F	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
821.	2	H	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
822.	2	H	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
823.	2	H	H	F	NH	орто	F (пара відносно NH)
824.	2	H	H	F	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
825.	2	H	H	F	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
826.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	H
827.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	H
828.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	пара	H

829.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
830.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
831.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
832.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
833.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно NH)
834.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно NH)
835.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
836.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно NH)
837.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
838.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно NH)
839.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	H
840.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	H
841.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	пара	H
842.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
843.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
844.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
845.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
846.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
847.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно X)
848.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
849.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно X)
850.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
851.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
852.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	H
853.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	H
854.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	пара	H
855.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
856.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
857.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
858.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
859.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
860.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно X)
861.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	Cl (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
862.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно X)
863.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	орто	F (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
864.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NH	мета	OCHF <sub>2</sub> (пара відносно X)
865.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
866.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
867.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
868.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
869.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
870.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
871.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
872.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
873.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
874.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
875.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
876.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

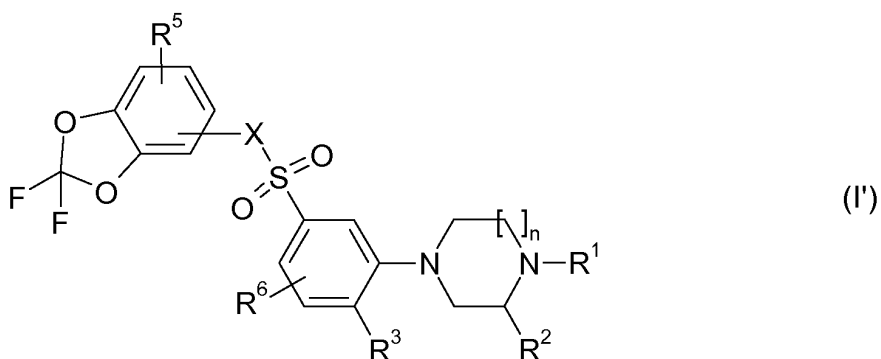
877.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
878.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
879.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
880.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
881.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
882.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
883.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
884.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
885.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
886.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
887.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
888.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
889.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	H
890.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	H
891.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	пара	H
892.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
893.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
894.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
895.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
896.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
897.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
898.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
899.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
900.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
901.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
902.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	Мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
903.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
904.	2	H	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
905.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	H
906.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	H
907.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	пара	H
908.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
909.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
910.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
911.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
912.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>2</sub> )-циклопропіл	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
913.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	H
914.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	H
915.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	пара	H
916.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
917.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
918.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
919.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
920.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
921.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	H

922.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	H
923.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	пара	H
924.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)
925.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто	CH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
926.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно X)
927.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	OCH <sub>3</sub> (пара відносно OCHF <sub>2</sub> )
928.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета	CH <sub>3</sub> (пара відносно X)

\* Положення OCHF<sub>2</sub> відносно X

Прикладами сполук відповідно до даного винаходу є сполуки формули I', їх фармакологічно прийнятні солі і їх N-оксиди, в яких R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> є воднем, і значення X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і n та положення X наведені у показаній нижче таблиці B:

5



Таблиця B

	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Положення X відносно дифтордіоксолану
929.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто
930.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета
931.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто
932.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета
933.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто
934.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета
935.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	орто
936.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NH	мета
937.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
938.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
939.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
940.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
941.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
942.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
943.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
944.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
945.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
946.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
947.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
948.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
949.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
950.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
951.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
952.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
953.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
954.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета

955.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
956.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
957.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
958.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
959.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
960.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
961.	1	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
962.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
963.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
964.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
965.	2	H	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
966.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
967.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
968.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
969.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
970.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
971.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
972.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
973.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
974.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
975.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
976.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
977.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
978.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
979.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
980.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
981.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
982.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
983.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
984.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
985.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
986.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
987.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
988.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
989.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
990.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
991.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
992.	1	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета
993.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто
994.	1	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета
995.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто
996.	2	H	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета
997.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	орто
998.	2	CH <sub>3</sub>	H	OCHF <sub>2</sub>	хімічний зв'язок	мета
999.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
1000.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
1001.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
1002.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
1003.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
1004.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
1005.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	орто
1006.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	мета
1007.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1008.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1009.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1010.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1011.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто



1012.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1013.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1014.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1015.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1016.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1017.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1018.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1019.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1020.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1021.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1022.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1023.	1	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
1024.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
1025.	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
1026.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
1027.	2	H	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
1028.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	орто
1029.	2	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	хімічний зв'язок	мета
1030.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто
1031.	1	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета
1032.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто
1033.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета
1034.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто
1035.	2	H	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета
1036.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	орто
1037.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>3</sub>	мета
1038.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1039.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1040.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1041.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1042.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1043.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1044.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1045.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1046.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1047.	1	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1048.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1049.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1050.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1051.	2	H	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1052.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	орто
1053.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	мета
1054.	1	H	H	F	хімічний зв'язок	мета
1055.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто
1056.	1	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета
1057.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	орто
1058.	2	H	H	F	хімічний зв'язок	мета
1059.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	орто
1060.	2	CH <sub>3</sub>	H	F	хімічний зв'язок	мета

Таблиця С:

Додатковими прикладами є сполуки формули I, в яких R<sup>6</sup> є воднем, n, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, X і R<sup>5</sup> визначені у рядках таблиці А, де R<sup>2</sup> є метилом замість водню (сполуки 1061 і 1988) і їх фізіологічно прийнятні солі приєднання кислоти або їх N-оксиди.

5

Таблиця D:

Додатковими прикладами є сполуки формули I', в яких  $R^5$  і  $R^6$  є воднем, п,  $R^1$ ,  $R^3$  і X визначені у рядках таблиці B, де  $R^2$  є метилом замість водню (сполуки 1989-2120) і їх фізіологічно прийнятні солі приєднання кислоти або їх N-оксиди.

Сполуки I і I' відповідно до винаходу одержують аналогічно до методів, відомих з літератури. Важливим підходом при синтезі сполук відповідно до винаходу є реакція сполуки II 1-(піперазин-1-ілу) або 1-(гомопіперазин-1-ілу), де  $R^3$  є, наприклад, метилом або метокси, з хлорсульфоновою кислотою, і подальша реакція проміжної сполуки сульфонілхлориду з похідним аніліну IV, як показано на схемі 1, або з похідним 2,2-дифторбензо[1,3]діоксолану IVa, як показано на схемі 1a.

Схема 1

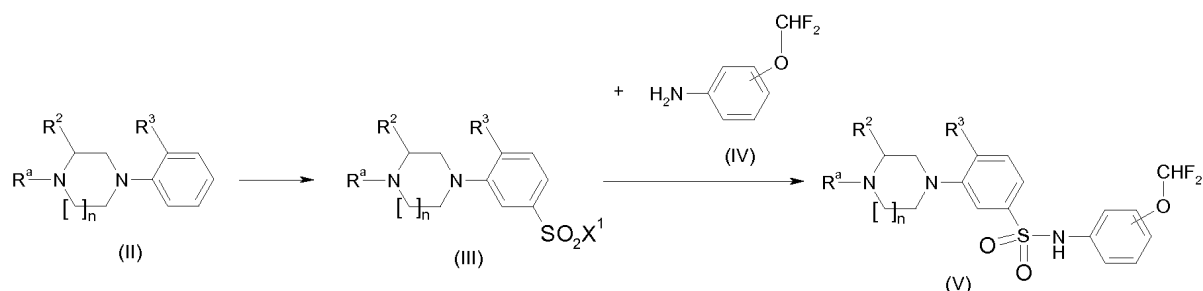
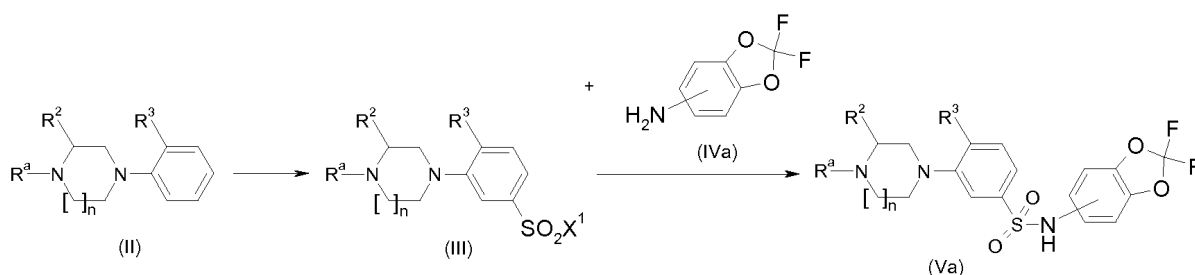


Схема 1a

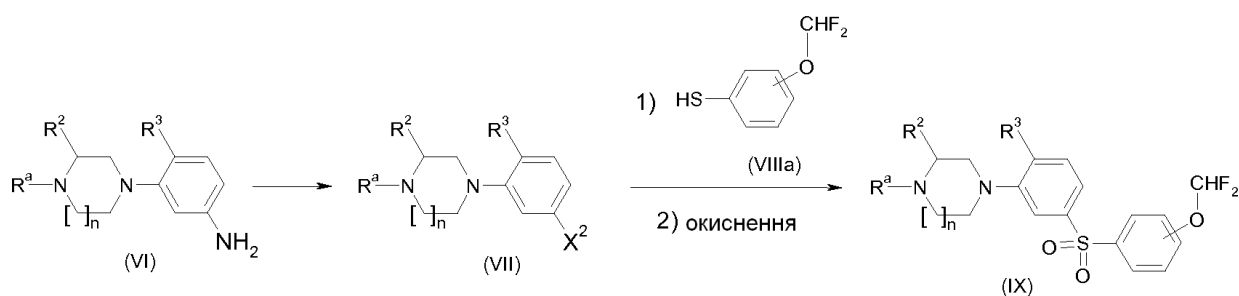


На схемах 1 і 1a п,  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище.  $R^a$  є захисною групою для азоту або метилом. Придатні захисні групи для азоту описані, наприклад, у монографії P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2<sup>nd</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp. 186-237 і літературі, що цитується у ній. Переважними прикладами захисних груп для азоту є, наприклад, оксикарбонільні групи, такі як  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і Вос (трет-бутоксикарбоніл), та інші оксикарбонільні групи, такі як бензилоксикарбоніл (Cbz), алілоксикарбоніл, 9-флуореніл-метоксикарбоніл (Fmoc) і 2-триметилсилілетоксикарбоніл (Teos) або 2-пропеніл (аліл). Особливо переважною для введення сульфонілхлоридної групи є трифторацетильна група як захисна група для азоту піперазину або гомопіперазину.  $X^1$  є нуклеофільно заміщуваною відхідною групою, зокрема, атомом галогену, і, особливо, хлором або бромом.

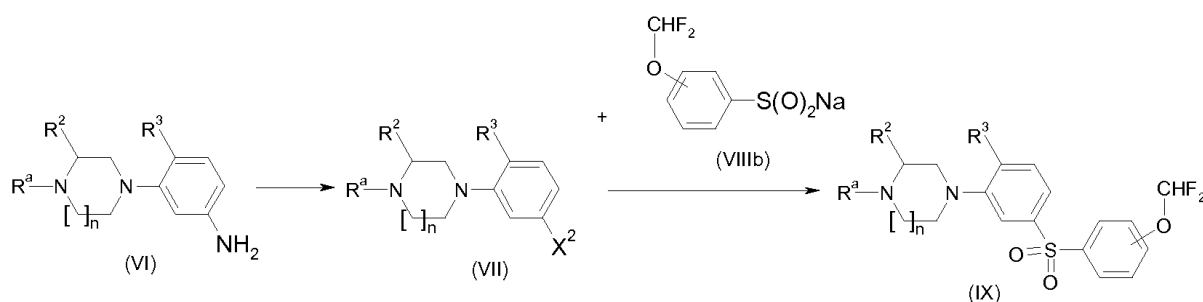
Сульфонові сполуки даного винаходу, де X є хімічним зв'язком, можуть бути одержані відповідно до схем 2 і 3, або зі сполук VII (які самі можуть бути одержані зі сполук аніліну VI, де групу  $NH_2$  перетворюють у групу  $X^2$ , якою може бути або, наприклад, йод, або бром, за допомогою реакції Зандмейєра) у результаті реакції з тіофенольною сполукою VIIIa і подальшого окиснення сульфідів (схема 2) за допомогою придатних окисників, таких як оксон або перкислоти, або шляхом реакції сполуки VII з сіллю похідного сульфінової кислоти VIIIb (звичайно натрієвою сіллю) без необхідності проведення подальшої стадії окиснення (схема 3; наприклад, Synlett, 2003, 361 Sacchi et al.).

На схемах 2 і 3, п,  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище.  $R^a$  є захисною групою для азоту або метилом.

Схема 2



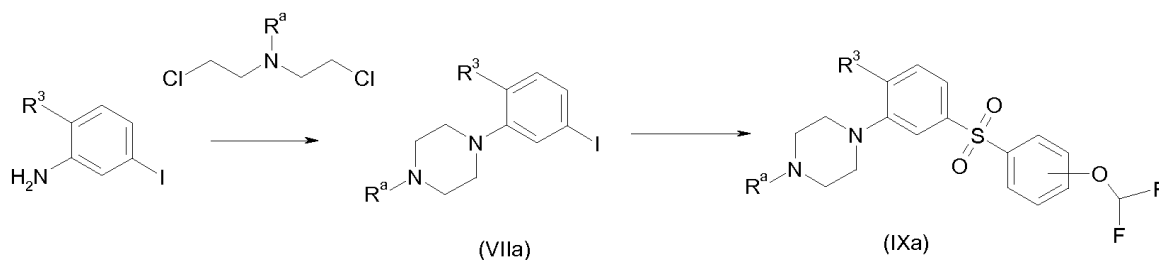
5 Схема 3



10      Сполуки формули (IX) можуть бути одержані за допомогою каталізованої паладієм реакції солі сульфінової кислоти VIIIb зі сполуками VII, де X<sup>2</sup> є бромом або йодом. Придатним паладієвим каталізатором є трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>). Сульфон (IX) звичайно одержують у присутності ксантифосу, жорсткого бідентатного ліганду. Реакцію також звичайно проводять у присутності хлориду н-тетрабутиламонію.

15      Сульфінатні сполуки VIIIb або виготовляються у промисловості, або можуть, наприклад, бути одержані з відповідного сульфонілхлориду у результаті реакції з сульфітом натрію у лужних умовах.

20      Сполуки VIIa, де R<sup>3</sup> визначений вище, можуть також бути одержані з придатних сполук аніліну у результаті реакції з відповідним чином захищеним біс(2-хлоретил)аміном, де R<sup>a</sup> може, наприклад, бути п-толілсульфонільною групою.



25      Сполуки формул V і Va, де R<sup>a</sup> є захисною групою для азоту, зокрема, трифторацетилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонільною групою, такою як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і Вос(трет-бутоксикарбоніл), є новими і тому складають частину даного винаходу.

Сполуки формули V, де R<sup>a</sup> є метилом, відповідають сполукам I, де R<sup>1</sup> є метилом. Сполуки формули Va, де R<sup>a</sup> є метилом, відповідають сполукам I', де R<sup>1</sup> є метилом.

30      Реакція, зображена на схемах 1 і 1a, відбувається при реакційних умовах, які є загальноприйнятими при одержанні арилсульфонамідних сполук або складних арилсульфонових ефірів, відповідно, і які описані, наприклад, у монографії J. March, Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1985 p. 444 і літературі, що цитується у ній, у публікаціях European J. Org. Chem. 2002 (13), pp. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(8), pp. 835-838 і Synthesis 2000 (1), pp. 103-108.

35      Реакцію звичайно проводять в інертному розчиннику, наприклад, в ефірі, такому як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил- трет-бутиловий ефір або тетрагідрофуран, у

галогенвуглеводні, такому як дихлорметан, в аліфатичному або циклоаліфатичному вуглеводні, такому як пентан, гексан або циклогексан, або в ароматичному вуглеводні, такому як толуол, ксилол, кумол та інші подібні розчинники, або у сумішах згаданих вище розчинників. Реакцію сполуки III зі сполукою IV (або сполукою IVa) звичайно проводять у присутності допоміжної

основи. Придатними основами є неорганічні основи, такі як карбонат натрію або карбонат калію, або бікарбонат натрію або бікарбонат калію, і органічні основи, наприклад, триалкіламіни, такі як триетиламін, або сполуки піридину, такі як піридин, лутидин, 4-диметиламінопіридин та інші подібні сполуки. Останні сполуки можуть одночасно служити як розчинники.

Допоміжну основу звичайно використовують щонайменше в еквімолярних кількостях відносно сполуки аміну II.

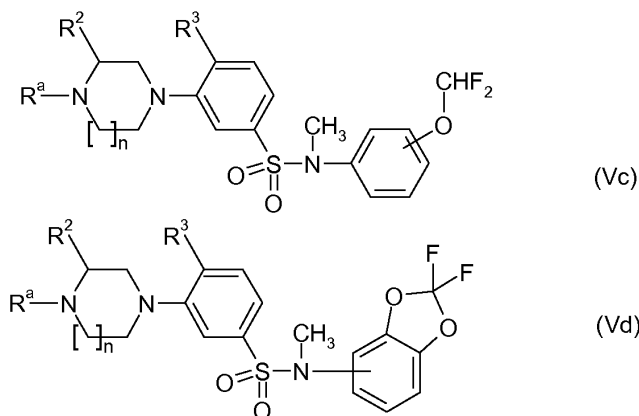
Реакція сполуки III зі сполукою IV або IVa, відповідно, дає сполуку V або Va, відповідно, з якої, у випадку, якщо  $R^a$  є захисною групою для азоту, знімають захист з одержанням сполуки загальної формули I або I', де  $R^1$  є воднем. Зняття захисту зі сполуки V або Va, відповідно, може бути досягнуте за допомогою стандартних методів, наприклад, за допомогою методів, описаних у монографії P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2<sup>nd</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp. 186-237 та у літературі, що цитується в ній.

Потім можуть бути використані традиційні методи взаємодії цих сполук з метилувальним реагентом, таким як метилйодид або диметилсульфат, з одержанням у результаті сполуки формули I або I', відповідно, в якій  $R^1$  є метилом. Реакційні умови, які потрібні для цієї реакції метилування, описані, наприклад, у патентному документі WO 02/083652, публікація Tetrahedron 2000, 56(38) pp. 7553-7560 і Synlett. 2000 (4), pp. 475-480.

Аналогічним чином, для одержання сполуки формули I або I', відповідно, в якій  $R^1$  є метилом, може бути піддана відомій реакції відновного амінування сполука I або I', в якій  $R^1$  є воднем, з формальдегідом у присутності відновника. Придатними відновниками є боргідриди, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію або боранпіридин. Відновне амінування звичайно проводять в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран або ацетонітрил.

Реакція сполуки V або Va з алкілувальним реагентом дає сполуку формули V' або V'a, відповідно, де n,  $R^a$ ,  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище. У сполуці формули V' або V'a, відповідно, водень у сульфонаміді заміщають на  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл або  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл- $CH_2$ .

Можна піддати реакції сполуку V або Va з метилувальним реагентом, таким як метилйодид або диметилсульфат, з одержанням сполуки формули Vc або Vd, відповідно, де n,  $R^a$ ,  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище.

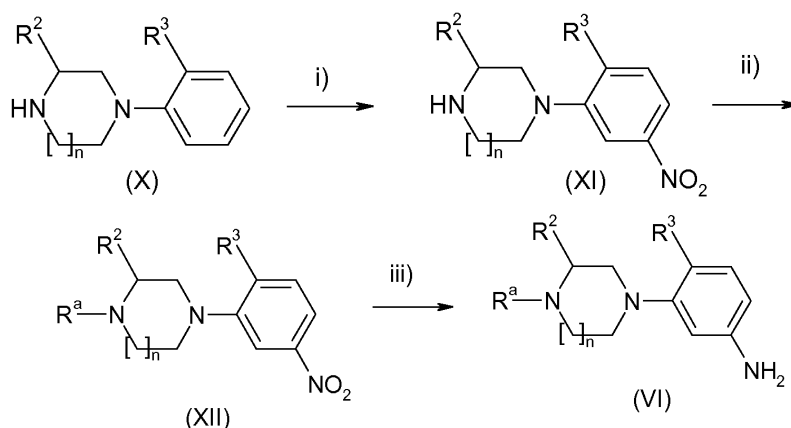


Якщо  $R^a$  у формулах Vc або Vd є захисною групою для азоту, то зі сполуки Vc або Vd, відповідно, знімають захист з одержанням сполуки загальної формули I, де  $R^1$  є воднем. Зняття захисту зі сполуки Vc або Vd може бути досягнуте стандартними методами, наприклад, методами, описаними у монографії P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2<sup>nd</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp. 186-237 та у літературі, що цитується в ній.

Сполуки V і IX, де  $R^a$  є метилом, найкраще одержувати шляхом реакції сполук V і IX, де  $R^a$  є воднем, з формальдегідом при описаних вище відновних умовах.

Сполуки загальної формули VI є по суті відомими або вони можуть бути одержані за допомогою способу, показаного на схемі 4.

Схема 4



5

На схемі 4,  $n$ ,  $R^a$ ,  $R^2$  і  $R^3$  визначені вище.

На стадії i) схеми 4, сполуку X піддають реакції нітрування при стандартних умовах з одержанням у результаті сполуки XI. Реакційні умови можуть бути взяті, наприклад, з патентного документа US 6599904, або з демонстраційних прикладів даної заявки.

10 На стадії ii) схеми 4 захищають NH-групу сполуки XI або за допомогою описаної вище традиційної захисної групи для азоту, або шляхом введення метильної групи за допомогою метилувального реагенту, такого як метилбромід, метилйодид або диметилсульфат. Введення захисної групи для азоту у сполуку XI може бути досягнуте стандартними методами, наприклад, методами, описаними у монографії P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2<sup>nd</sup> ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp. 186-237 та у літературі, що цитується в ній. Аналогічним чином, метилування сполуки XI здійснюють стандартними методами органічної хімії.

15 На стадії iii) нітрогрупу у сполуці XII відновлюють до  $NH_2$  групи з одержанням сполуки VI. Реакційні умови, які потрібні для проведення стадії iii), відповідають традиційним умовам для відновлення ароматичних нітрогруп, які широко описані в літературі (дивіться, наприклад, монографію J. March, Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> ed., J. Wiley & Sons, New-York, 1985, p. 1183 і літературу, що цитується в ній). Відновлення може бути досягнуте, наприклад, у результаті реакції нітросполуки XII з металом, таким як залізо, цинк або олово у кислотних реакційних умовах, тобто використовуючи водень у момент виділення, або використовуючи складний гідрид, такий як алюмогідрид літію або боргідрид натрію, переважно, у присутності сполук перехідних металів нікелю або кобальту, таких як  $NiCl_2(P(феніл)_3)_2$  або  $CoCl_2$ , (дивіться публікацію Ono et al. Chem. Ind. (London), 1983 p.480), або використовуючи  $NaBH_2S_3$  (дивіться публікацію Lalancette et al. Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), при цьому можна проводити ці реакції відновлення, в залежності від даного реагенту, по суті, або у розчиннику, або у розріджувачі. Як варіант, відновлення сполуки XII у сполуку VI може бути проведене за допомогою водню у присутності каталізатора з перехідного металу, наприклад, за допомогою водню у присутності каталізаторів на основі платини, паладію, нікелю, рутенію або родію. Каталізатори можуть містити перехідний метал в елементарній формі або у формі комплексної сполуки солі або оксиду перехідного металу, при цьому можна з метою модифікації активності використовувати традиційні ліганди, наприклад, органічні фосфінові сполуки, такі як трифенілфосфін, трициклогексилфосфін або три-*n*-бутилфосфіни або фосфіти. Каталізатор звичайно використовують у кількостях від 0,001 до 1 моля на моль сполуки XII з розрахунку на метал каталізатора. У переважному варіанті відновлення здійснюють за допомогою хлориду олова(II) аналогічно до методів, описаних у публікаціях Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(15), pp. 1917-1919 і J. Med. Chem. 2002, 45(21), pp. 4679-4688. Реакцію сполуки XII з хлоридом олова(II) переважно проводять в інертному органічному розчиннику, переважно, спиртні, такому як метанол, етанол, ізопропанол або бутанол.

45 Якщо не вказано інакше, описані вище реакції звичайно проводять у розчиннику при температурах від кімнатної температури до температури кипіння використовуюваного розчинника. Як варіант, енергія активації, яка необхідна для здійснення реакції, може бути підведена до реакційної суміші за допомогою мікрохвильового випромінювання, що є важливим, зокрема, у випадку реакцій, що каталізуються перехідними металами (з приводу здійснення реакцій за допомогою мікрохвильового випромінювання дивіться публікацію Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff., а також стосовно загальних питань - монографію "Microwaves in Organic Synthesis", Andre Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Солі приєднання кислоти сполук I і I' одержують традиційним способом шляхом змішування вільної основи з відповідною кислотою, коли це доцільно у розчині в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, нижчому спирті, такому як метанол, етанол або пропанол, простому ефірі, такому як діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір або діізопропіловий ефір, кетоні, такому як ацетон або метилетилкетон, складному ефірі, такому як етилацетат, їх сумішах, а також в їх сумішах з водою.

Сполуки даного винаходу можуть бути агоністом рецептора 5-HT<sub>6</sub>, включаючи часткову агоністичну активність, або антагоністом рецептора 5-HT<sub>6</sub>, включаючи зворотну агоністичну активність.

Сполуки формул I і I' відповідно до даного винаходу, а також їх солі і їх N-оксиди, мають дивно високу афінність відносно рецепторів 5-HT<sub>6</sub>. Висока афінність сполук відповідно до винаходу відносно рецепторів 5-HT<sub>6</sub> відбивається у дуже низьких константах зв'язування рецептора *in-vitro* (значеннях  $K_i(5\text{-HT}_6)$ ), що складають, як правило, менше ніж 500, 100 або 50 нМ (нмоль/л), переважно, менше ніж 10 нМ і, зокрема, менше ніж 5 нМ. Витіснення <sup>3</sup>H-LSD може, наприклад, бути використане у дослідженнях зі зв'язування рецептора для визначення афінностей зв'язування з рецепторами 5-HT<sub>6</sub>.

Крім того, сполуки формул I і I', а також їх солі і їх N-оксиди, є високоселективними лігандами рецептора 5-HT<sub>6</sub>, які, у результаті їх низької афінності відносно інших рецепторів, таких як допамінові рецептори, адренергічні рецептори, мускаринові рецептори, гістамінові рецептори, опіатні рецептори, зокрема, допамінові D<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>-адренергічні і гістамінові H<sub>1</sub> рецептори, дають менше побічних ефектів, ніж інші, менш селективні 5-HT<sub>6</sub> ліганди.

Наприклад, селективності сполук відповідно до даного винаходу 5-HT<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>/α<sub>1</sub>-адренергічний або 5-HT<sub>6</sub>/H<sub>1</sub>, тобто співвідношення констант зв'язування рецептора  $K_i(D_2)/K_i(5\text{-HT}_6)$ ,  $K_i(\alpha_1\text{-адренергічний})/K_i(5\text{-HT}_6)$  або  $K_i(H_1)/K_i(5\text{-HT}_6)$ , складають, як правило щонайменше 25, переважно щонайменше 50, ще краще щонайменше 100.

Витіснення [<sup>3</sup>H]SCH23390 або [<sup>125</sup>I]спіперону може бути використане, наприклад, для проведення досліджень зі зв'язування рецептора у випадку D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> і D<sub>4</sub> рецепторів.

Крім того, сполуки даного винаходу, у результаті їх структурних особливостей, характеризуються підвищеною схильністю до проникнення в мозок у порівнянні з іншими відомими лігандами рецептора 5-HT<sub>6</sub>.

Внаслідок їх характеристик зв'язування, сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування захворювань, які реагують на ліганди рецептора 5-HT<sub>6</sub> (або які сприйнятливі до лікування за допомогою ліганду рецептора 5-HT<sub>6</sub>), тобто вони є ефективними для лікування тих медичних розладів або захворювань, при яких надання впливу (модуючого) на рецептори 5-HT<sub>6</sub> приводить до поліпшення клінічної картини або захворювання, що піддається лікуванню. Прикладами цих захворювань є розлади і захворювання центральної нервової системи.

Під розладами або захворюваннями центральної нервової системи мають на увазі розлади, які уражують спинний мозок і, зокрема, мозок. Застосовно до винаходу, термін "розлад" означає порушення і/або аномалії, які, як правило, розглядаються як патологічні стани або функції, і які можуть проявлятися у формі специфічних ознак, симптомів і/або дисфункцій. Незважаючи на те, що лікування відповідно до винаходу може бути направлене на індивідуальні розлади, тобто аномалії або патологічні стани, проте, можна також об'єднувати у комбінації декілька казуативно пов'язаних одна з одною аномалій, тобто у синдроми, які можуть піддаватися лікуванню відповідно до винаходу.

Розладами, які можуть бути піддані лікуванню відповідно до винаходу, є, зокрема, розлади, які сприйнятливі до модулювання рецептора 5-HT<sub>6</sub>. Вони включають когнітивні порушення, такі як порушення пам'яті, когнітивності і здібності до навчання, зокрема, пов'язані з хворобою Альцгеймера, старечі когнітивні порушення і помірні когнітивні порушення, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, розлади особистості, такі як шизофренія, зокрема, когнітивні порушення, пов'язані з шизофренією, афективні розлади, такі як депресія, тривожні і обсесивно-компульсивні розлади, порушення рухливості або рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона і епілепсія, мігрень, розлади сну (включаючи порушення добового ритму), розлади харчування, такі як анорексія і булімія, деякі шлунково-кишкові розлади, такі як синдром подразненого кишечника, захворювання, пов'язані з нейродегенерацією, такі як інсульт, травма хребта або голови і черепно-мозкові травми, такі як гідроцефалія, захворювання, пов'язані зі згубною залежністю, і ожиріння.

Захворювання, пов'язані зі згубною залежністю, включають психічні розлади і поведінкові порушення, які викликані неправильним застосуванням психотропних речовин, включаючи деякі лікарські засоби, такі як седативні, ансіолітичні, снодійні або наркотичні (надалі у цьому описі заявки також називають наркотичною залежністю), а також інші захворювання, пов'язані зі

згубною залежністю, такі як пристрасть до ігор (азартні ігри; розлади контролю над спонуканнями не відносять до яких-небудь інших розладів). Прикладами речовин, що викликають звикання, є: опіоїди (наприклад, морфій, героїн і кодеїн), кокаїн; нікотин; алкоголь; речовини, які взаємодіють з каналним комплексом хлориду гамма-амінобутанової кислоти, седативні засоби, снодійні засоби і транквілізатори, наприклад, бензодіазепіни; ЛСД; канабіноїди; психомоторні стимулятори, такі як 3,4-метилендіокси-N-метиламфетамін (екстазі); амфетамін і амфетамінподібні речовини, такі як метилфенідат та інші стимулятори, включаючи кофеїн. Речовинами, що викликають звикання, які особливо потрібно відмітити, є опіоїди, кокаїн, амфетамін або амфетамінподібні речовини, галюциногени, антагоністи рецептора N-метил-D-аспартату, такі як фенциклідин і споріднені циклідини, декстрометорфан, дексторфан, ібогаїн, кетимін і тилетамін, коноплі, нікотин і алкоголь. Інші захворювання, пов'язані зі згубною залежністю, включають пристрасть до ігор (азартних ігор), включаючи гральну залежність (компульсивний потяг до азартних ігор, лудоманію), залежність від комп'ютерних і відеоігор, і залежність від Інтернету.

Що стосується лікування захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, то особлива перевага віддається тим сполукам відповідно до даного винаходу, які самі по собі не володіють ніякою психотропною дією. Це може бути виявлено при проведенні випробування на щурах, у яких, після введення їм сполук, які можуть застосовуватися відповідно до винаходу, знижувався неконтрольований прийом психотропних речовин, наприклад, кокаїну або алкоголю.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, сполуки відповідно до винаходу можуть застосовуватися для лікування розладів, причини яких можуть щонайменше частково, бути віднесені за рахунок аномальної активності рецепторів 5-HT<sub>6</sub>.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, лікування направлене, зокрема, на ті розлади, на які можна впливати, при належному медичному лікуванні, шляхом зв'язування рецепторів 5-HT<sub>6</sub>, переважно, за допомогою зв'язувальних партнерів, що екзогенно вводяться (лігандів).

Захворювання, які можуть бути піддані лікуванню за допомогою сполук відповідно до винаходу, часто характеризуються прогресуючим розвитком, тобто описані вище стани змінюються з плином часу; як правило, тяжкість стану зростає, і стани можуть, ймовірно, зливатися один з одним, або інші стани можуть виникати крім тих, які вже існують.

Сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування великого числа ознак, симптомів і/або дисфункцій, які пов'язані з розладами центральної нервової системи і, зокрема, згаданих вище станів. Ці ознаки, симптоми і/або дисфункції включають, наприклад, спотворене сприйняття дійсності, брак адекватної самооцінки і здатності дотримуватися традиційних норм суспільної поведінки або вимог, що висуваються життям, зміни темпераменту, зміни потягів, таких як голод, сон, спрага і так далі, і настрою, порушення здатності спостерігати і об'єднувати, зміни особистості, зокрема, емоційну лабільність, галюцинації, порушення функцій его, невпевненість, амбівалентність, аутизм, деперсоналізацію і помилкові сприйняття, маячні ідеї, мову співучим голосом, відсутність синкінезії, ходу з коротким кроком, зігнуте положення тіла і кінцівок, тремор, мізерність виразу обличчя, монотонну мову, депресії, апатію, загальмовані мимовільні дії і рішучість, низьку здатність до асоціативного мислення, неспокій, нервові збудження, заїкання, соціофобію, розлади панічного типу, абстинентні синдроми на фоні залежності, синдроми мегаломанії, стани збудження і сплутаного мислення, дисфору, дискінетичні синдроми і тикові розлади, наприклад, хорею Гентінгтона і синдром Жилья де ла Туретта, синдроми запаморочення, наприклад, периферичне позиційне, ротаційне і коливальне запаморочення, меланхолію, істерію, іпохондрію та інші подібні розлади.

Відповідно до винаходу, лікування також включає профілактичне лікування (профілактику), зокрема, у вигляді профілактики рецидивів або фазової профілактики, а також лікування гострих або хронічних ознак, симптомів і/або дисфункцій. Лікування може бути орієнтоване симптоматично, наприклад, у вигляді придушення симптомів. Воно може проводитися протягом короткого періоду часу, може бути орієнтоване на середній термін або може бути тривалим лікуванням, наприклад, у контексті підтримуючої терапії.

Сполуки відповідно до винаходу можуть переважно застосовуватися для лікування захворювань центральної нервової системи, більш переважно, для лікування когнітивних порушень і, зокрема, для лікування когнітивних порушень, пов'язаних з шизофренією або з хворобою Альцгеймера.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, сполуки даного винаходу особливо підходять для лікування захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, викликаних, наприклад, неправильним вживанням психотропних речовин, таких як лікарські засоби, наркотики, нікотин або алкоголь, включаючи пов'язані з ними психічні розлади і поведінкові порушення.

Аналогічним чином, сполуки даного винаходу особливо підходять для лікування захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, які не викликані неправильним вживанням психотропних речовин, таких як пристрасть до ігор (азартних ігор), включаючи гральну залежність (компульсивний потяг до азартних ігор, лудоманію), залежність від комп'ютерних і відеоігор, і залежність від Інтернету. Стосовно захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, сполука даного винаходу може бути використана для терапії під час знаходження у стані залежності, а також для запобігання рецидиву виникнення стану залежності.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, сполуки формул (I) і (I)', їх солі і їх N-оксиди особливо підходять для лікування порушення харчування, такого як ожиріння, а також пов'язаних з ним захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, розлади травлення, респіраторні захворювання, рак або діабет типу 2.

У контексті лікування, застосування відповідно до винаходу описаних сполук включає в себе спосіб. У цьому способі ефективну кількість однієї або більше сполук, як правило, приготувану у вигляді лікарської форми відповідно до норм фармацевтики і ветеринарії, вводять індивідууму, який піддається лікуванню, переважно, ссавцю, зокрема, людині, продуктивній тварині або домашній тварині. Чи необхідне таке лікування і в якій формі його потрібно проводити, залежить від конкретного випадку і є предметом для медичної оцінки (діагнозу), яка приймає до уваги ознаки, симптоми і/або дисфункції, які присутні, ризики розвитку особливих ознак, симптомів і/або дисфункцій, та інші фактори.

Як правило лікування здійснюють шляхом щоденного однократного і повторюваного введення, коли це доцільно разом, або з чергуванням, з іншими активними сполуками або препаратами, що містять активну сполуку, так, щоб індивідууму, який піддається лікуванню, вводили добову дозу, що складає переважно приблизно від 0,1 до 1000 мг/кг маси тіла, у випадку перорального введення, або приблизно від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла, у випадку парентерального введення.

Винахід також стосується одержання фармацевтичних композицій для лікування індивідуума, переважно, ссавця, зокрема, людини, продуктивної тварини або домашньої тварини. Тому, сполуки формул I або I', їх солі і/або їх N-оксиди звичайно вводять у формі фармацевтичних композицій, які включають фармацевтично прийнятний наповнювач разом щонайменше з однією сполукою відповідно до винаходу і, коли це доцільно, з іншими активними сполуками. Ці композиції можуть, наприклад, бути введені перорально, ректально, трансдермально, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або інтраназально.

Прикладами придатних фармацевтичних складів є тверді лікарські форми, такі як порошки, гранули, таблетки, зокрема, таблетки з плівковим покриттям, пастилки, пакетики, облатки, таблетки з цукровим покриттям, капсули, такі як тверді желатинові капсули і м'які желатинові капсули, супозиторії або вагінальні лікарські форми, напівтверді лікарські форми, такі як мазі, креми, гідрогелі, пасти або пластири, а також рідкі лікарські форми, такі як розчини, емульсії, зокрема, емульсії типу масло у воді, суспензії, наприклад, лосьйони, препарати для ін'єкцій і препарати для інфузій, і очні краплі, і вушні краплі. Імплантовані пристрої для вивільнення лікарського засобу можуть також бути використані для введення інгібіторів відповідно до винаходу. Крім того, також можливе використання ліпосом або мікросфер.

При одержанні композицій сполуки відповідно до винаходу необов'язково змішують або розбавляють з одним або більше наповнювачами. Наповнювачі можуть бути твердими, напівтвердими або рідкими матеріалами, які служать як основи, носії або середовища для активної сполуки.

Придатні наповнювачі описані у відповідних медичних монографіях. Крім того, форми можуть включати фармацевтично прийнятні носії або традиційні допоміжні речовини, такі як речовини, що сприяють ковзанню; зволожуючі засоби; емульгатори і суспензуючі засоби; консерванти; антиоксиданти; речовини проти роздратування; хелатоутворюючі реагенти; допоміжні речовини для утворення покриття; стабілізатори емульсій; плівкоутворювачі; гелеутворювачі; реагенти, що маскують запах; речовини, що коригують смак; смоли; гідрокополіди; розчинники; солюбілізатори; нейтралізуючий реагент; прискорювачі дифузії; пігменти; сполуки четвертинного амонію; знежирювальні і пережирювальні реагенти; основи для мазей, кремів або масел; похідні кремнію; речовини, що сприяють розподілу; стабілізатори; стерилізуючі засоби; основи супозиторіїв; допоміжні речовини для таблеток, такі як зв'язуючі, наповнювачі, речовини, що сприяють ковзанню, розпушувачі або покриття; пропеленти; осушувачі; скаламутнювачі; загусники; воски; пластифікатори і світлі мінеральні масла. При цьому, приготування лікарської форми базується на професійних підходах, описаних, наприклад, в енциклопедії Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und



angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4<sup>th</sup> edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Наведені нижче приклади служать для роз'яснення даного винаходу без обмеження його обсягу.

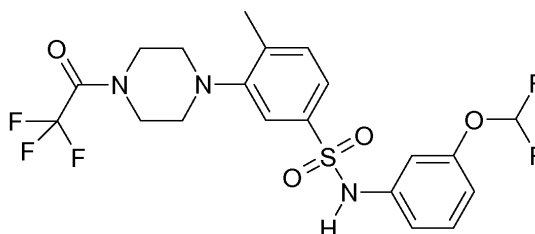
5        Сполуки характеризували або за допомогою протонного ЯМР у d<sub>6</sub>-диметилсульфоксиді або d-хлороформі на приладі ЯМР при 400 МГц або 500 МГц (Bruker AVANCE), або за допомогою мас-спектрометрії, звичайно реєструючи за допомогою ВЕРХ-МС з швидким градієнтом на С18-матеріалі (режим іонізації електророзпиленням (ESI)), або за допомогою температури плавлення.

10        Спектри ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) відносять до хімічних зсувів (δ), що виражаються у частинах на мільйон (м. ч.). Відносна площа зсувів у спектрі <sup>1</sup>H-ЯМР відповідає числу атомів водню для конкретного функціонального типу у молекулі. Характер зсуву, з точки зору мультиплетності, позначається як синглет (с), широкий синглет (с. шир.), дуплет (д), широкий дуплет (д. шир.), триплет (т), широкий триплет (т. шир.), квартет (кв.), квінтет (квінт.) і мультиплет (м).

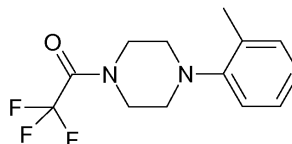
15        I. Одержання проміжних сполук V і IX

      I.1 Одержання проміжних сполук V

      ПРИКЛАД            СИНТЕЗУ            1:            N-(3-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)піперазин-1-іл]бензолсульфонамід

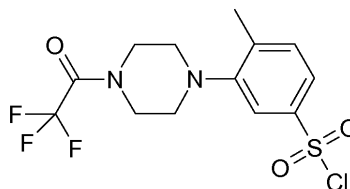


20        1.1 2,2,2-Трифтор-1-(4-о-толілпіперазин-1-іл)етанон



25        29,9 г 2,2,2-трифтороцтового альдегіду (104 ммоль) розчиняли у 150 мл дихлорметану, охолоджували до -20 °С, і додавали по краплях 20 г хлориду 1-о-толілпіперазин-1,4-дію (80 ммоль), розчиненого у 150 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі, додавали 400 мл льодяної води, органічну фазу відділяли, промивали двічі водою і коректували рН до нейтральної величини за допомогою 1 % водного розчину бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали з одержанням 21,5 г продукту, який викристалізовували при охолодженні.

30        1.2 4-Метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)піперазин-1-іл]бензолсульфонілу хлорид



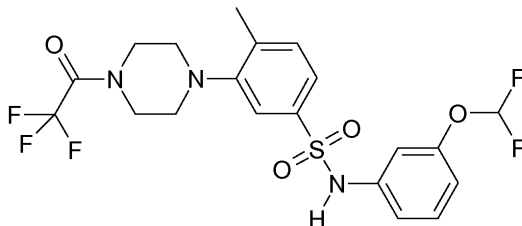
35        До розчину 2 г 2,2,2-трифтор-1-(4-о-толілпіперазин-1-іл)-етанону (7,35 ммоль) у 5 мл дихлорметану при -5 °С повільно додавали 19,7 г хлорсульфонової кислоти (169 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при -5 °С, реакційну суміш продовжували перемішувати протягом 16 годин, і потім повільно підігрівали до кімнатної температури. Після охолодження до 0 °С, реакційну суміш повільно додавали до суміші вода/лід. Водну фазу екстрагували п'ять разів дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію,

фільтрували і розчинник випарювали з одержанням 2,2 г продукту у вигляді білої твердої речовини.

1.3

N-(3-Дифторметоксибензил)-4-метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)піперазин-1-іл]бензолсульфонамід

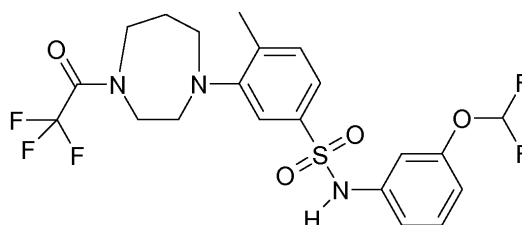
5



0,429 г 3-(дифторметокси)аніліну (2,7 ммоль) розчиняли у 5 мл піридину. Повільно додавали при кімнатній температурі 1 г 4-метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)піперазин-1-іл]бензолсульфонілхлориду (2,7 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш випарювали декілька разів після додавання толуолу. Залишок розчиняли у дихлорметані і промивали декілька разів 5 % водним розчином хлориду амонію. Органічну фазу потім промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням дихлорметан/метанол (0-5 %) з одержанням 0,63 г продукту.

Для одержання проміжних сполук V' або V'a, відповідно, тобто сполук формули V або V', відповідно, де сульфонамідний водень ( $R^4 = H$ ) заміщений за допомогою  $C_1$ - $C_4$ алкілу,  $C_3$ - $C_4$ циклоалкілу або  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл- $CH_2$ -(сполуки V або V', відповідно, з  $R^4 = C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл або  $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл- $CH_2$ -), де  $R^4$  є, наприклад, метильною групою, відповідна трифторацетильна група повинна бути видалена у результаті реакції в основних умовах, потім здійснений повторний захист за допомогою трет-бутилдикарбонату, проведена реакція цієї Вос- захищеної проміжної сполуки V з гідридом натрію і алкілувальним реагентом, наприклад, у випадку, коли  $R^4$  є метилом, з метилйодидом. Потім з N-метильованого похідного може бути знятий захист на піперазиновому або гомопіперазиновому фрагменті у стандартних кислотних умовах з одержанням кінцевих продуктів.

ПРИКЛАД СИНТЕЗУ 2: N-(3-дифторметоксибензил)-4-метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)-[1,4]діазепан-1-іл]бензолсульфонамід

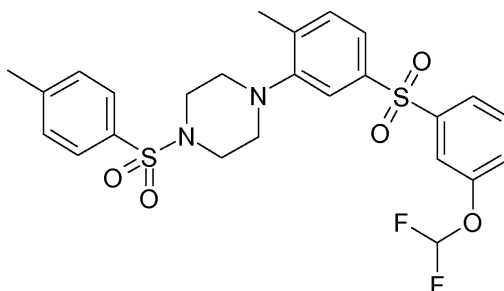


30

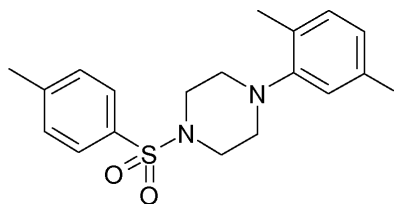
Сполука може бути одержана таким самим чином, як описано у прикладі синтезу 1, виходячи з 1-о-толіл-[1,4]діазепану, що випускається у промисловості.

1.2 Одержання проміжних сполук IX

ПРИКЛАД СИНТЕЗУ 3: 1-[5-(3-дифторметоксибензолсульфоніл)-2-метилфеніл]-4-(толуол-4-сульфоніл)піперазин

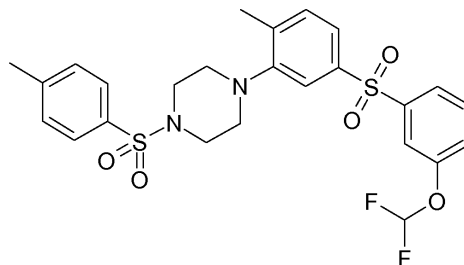


## 3.1 1-(5-Йод-2-метилфеніл)-4-(толуол-4-сульфоніл)піперазин



- 5 9,97 г N, N-біс(2-хлоретил)-4-метилбензолсульфонаміду (30,3 ммоль) і 5,03 г йодиду калію (30,3 ммоль) у 75 мл циклогексанолу перемішували протягом 1 години при 80 °С. Після додавання 7,7 г карбонату натрію (72,7 ммоль) і 5,65 г 5-йод-2-метиланіліну (24,2 ммоль), перемішування продовжували протягом 8 годин при 160 °С. Суміш фільтрували при кімнатній температурі, промивали дихлорметаном і фільтрат випарювали досуха. Залишок розчиняли у дихлорметані, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок, що залишився, розтирали з н-гептаном і кристалічний продукт відфільтровували, промивали декілька разів н-гептаном і сушили у вакуумі з одержанням 10,7 г продукту.

## 3.2 1-[5-(3-дифторметоксибензолсульфоніл)-2-метилфеніл]-4-(толуол-4-сульфоніл)піперазин



15

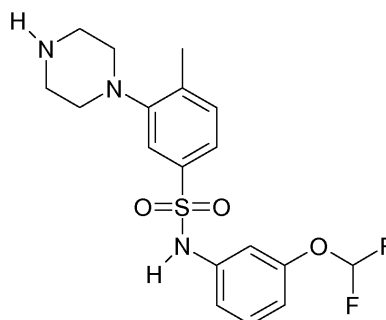
- 0,521 г 1-(5-йод-2-метилфеніл)-4-(толуол-4-сульфоніл)піперазину (1,14 ммоль), 0,315 г 3-(дифторметокси)бензолсульфіналу натрію (1,37 ммоль), 0,558 г карбонату цезію (1,713 ммоль), 0,026 г Pd(dba)<sub>3</sub> (0,029 ммоль), 0,033 г ксантафосу (0,059 ммоль) і 0,381 г хлориду тетрабутиламонію (1,37 ммоль) перемішували протягом 8 годин у 10 мл толуолу. Реакційну суміш фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням толуол/метанол 20:1 (2,5 % триетиламін), фракції, що містять продукт, об'єднували і розчинники випарювали з одержанням 0,386 г продукту.

## II. Одержання сполук I

25

## Приклад 1

## N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонаміду гідрохлорид



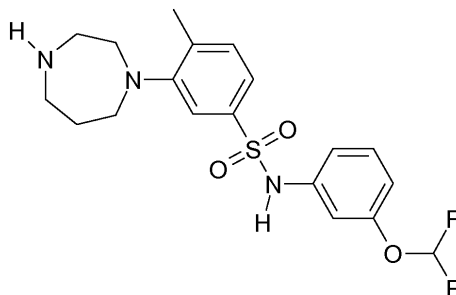
- 30 0,63 г N-(3-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-[4-(2,2,2-трифтор-ацетил)піперазин-1-іл]бензолсульфонаміду (1,28 ммоль) розчиняли у 90 мл метанолу, додавали 2,77 мл 6 н. водного розчину гідроксиду натрію (16,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 67 °С протягом 10 хвилин. Додавали 150 мл води, водний шар екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали. Залишок перетворювали у гідрохлоридну сіль шляхом додавання HCl у діетиловому ефірі. Випарювання досуха і потім розчинення білої твердої речовини, що залишилася, у воді і ліофілізація водної фази давали 0,535 г продукту.

ESI-MS: 398,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,45 (с, 1H), 9,0 (широкий, 2H), 7,3-7,45 (м, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,25 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,25 (с, 3H).

#### Приклад 2

3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(3-дифторметоксибеніл)-4-метилбензолсульфонаміду гідрохлорид



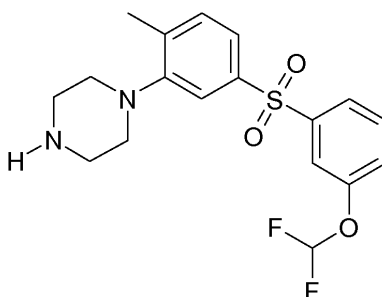
Продукт одержували таким самим способом, як описано у прикладі 1, шляхом реакції N-(3-дифторметоксибеніл)-4-метил-3-[4-(2,2,2-трифторацетил)-[1,4]діазепан-1-іл]бензолсульфонаміду з водним розчином гідроксиду натрію.

ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,5 (с, 1H), 9,55 (с, широкий, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,0-7,4 (декілька м, 4H), 7,0 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 4,0 (с, широкий, 2H), 3,2 (широкий, 6H), 3,0 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

#### Приклад 3

1-[5-(3-Дифторметоксибензолсульфоніл)-2-метилфеніл]піперазину гідрохлорид



Змішували 0,75 г 4-гідроксибензойної кислоти (7,06 ммоль) та 2,485 мл 32 % НВг в оцтовій кислоті (72,4 ммоль) при перемішуванні і суспензію охолоджували до 0 °С. Додавали 0,379 г 1-[5-(3-дифторметоксибензолсульфоніл)-2-метилфеніл]-4-(толуол-4-сульфоніл)піперазину (0,706 ммоль), розчиненого у 5 мл оцтової кислоти, і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Додавали ще 30 еквівалентів НВг в оцтовій кислоті, перемішували протягом 18 годин і реакційну суміш повільно додавали у льодяну воду. Коригували рН до нейтральної величини шляхом додавання водного розчину аміаку, водний шар екстрагували три рази дихлорметаном, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням толуол/метанол 5:1 (2,5 % триетиламін), розчинники випарювали і залишок повторно розчиняли у невеликій кількості етилацетату. Гідрохлорид осаджували шляхом додавання 2 н. хлористоводневої кислоти у діетиловому ефірі з одержанням 0,059 г продукту.

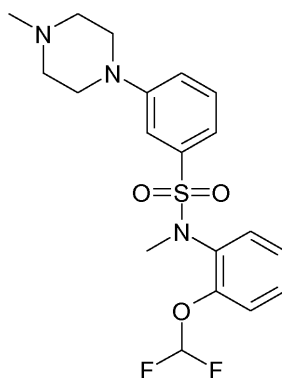
ESI-MS: 383,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (с, широкий, 2H), 7,8 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,4 (т, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).

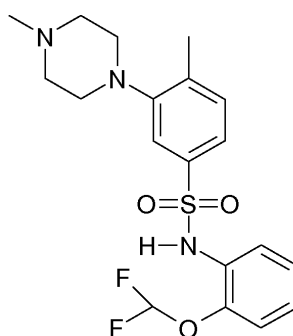
Сполуки прикладів 4-49 можуть бути одержані так само, як в описаних вище синтезах.

#### Приклад 4

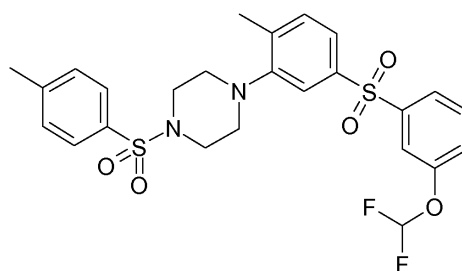
N-(2-Дифторметоксибеніл)-N-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонаміду гідрохлорид



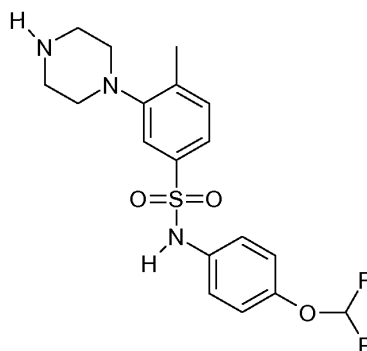
ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 6,9-7,5 (декілька м, 9H), 3,5 (широкий, 8H), 3,1 (с, 3H), 2,75 (с, 3H).  
 Приклад 5  
 N-(2-Диформетоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід  
 гідрохлорид



ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,4 (широкий, 1H), 9,9 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,05-7,35 (декілька м, 6H), 6,95 (т, 1H), 3,45 (широкий, 2H), 3,2 (широкий, 2H), 3,1 (широкий, 4H), 2,8 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).  
 Приклад 6  
 N-(3-Диформетокси-4-метилфеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
 гідрохлорид



ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7 (широкий, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,9 (д, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).  
 Приклад 7  
 N-(4-Диформетоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід  
 гідрохлорид

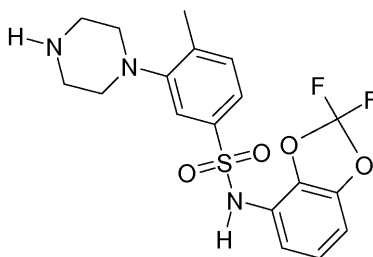


ESI-MS: 398,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,35 (широкий, 1H), 9,55 (широкий, 2H), 7,25-7,45 (декілька м, 3H), 7,15 (т, 1H), 7,15 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 8

N-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

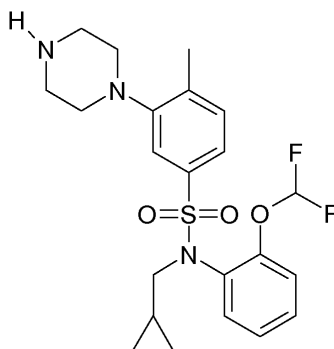


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (широкий, 1H), 7,25-7,45 (декілька м, 3H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (м, 1H), 6,9 (д, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (широкий, 3H).

Приклад 9

N-Циклопропілметил-N-(2-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід  
гідрохлорид

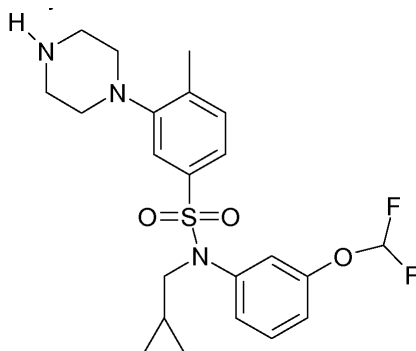


ESI-MS: 452,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,55 (широкий, 2H), 7,05-7,5 (декілька м, 7H), 7,1 (т, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (широкий, 3H), 0,75 (м, 1H), 0,3 (м, 2H), - 0,05 (м, 2H).

Приклад 10

N-Циклопропілметил-N-(3-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід  
гідрохлорид

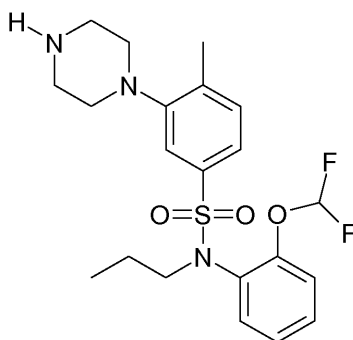


ESI-MS: 452,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (широкий, 2H), 6,8-7,55 (декілька м, 8H), 3,4 (м широкий, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,35 (широкий, 3H), 0,75 (м широкий, 1H), 0,35 (м широкий, 2H), 0,0 (м широкий, 2H).

Приклад 11

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-іл-N-пропілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

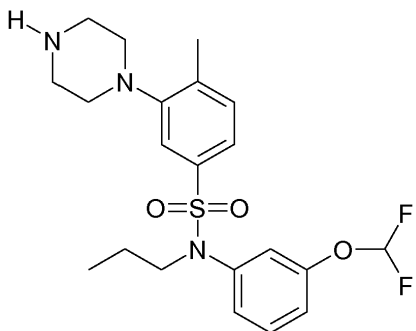


ESI-MS: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,55 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,3 (д, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,1 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H), 1,3 (м, 2H), 0,8 (т, 3H).

Приклад 12

N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-іл-N-пропілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

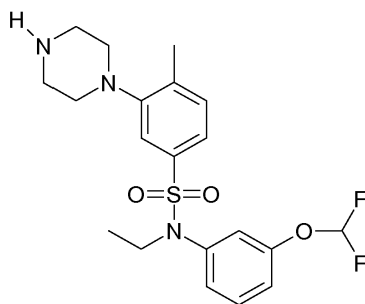


ESI-MS: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,4 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,3 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,45 (т, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,3 (м, 2H), 0,8 (т, 3H).

Приклад 13

N-(3-Дифторметоксифеніл)-N-етил-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

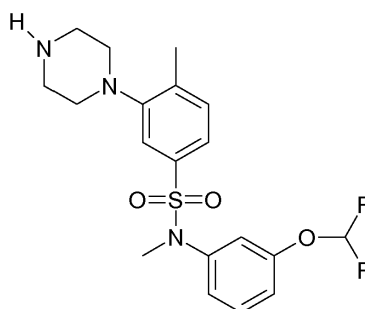


ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,35 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,35 (с, 3H), 0,95 (т, 3H).

Приклад 14

N-(3-Дифторметоксифеніл)-4,N-диметил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид

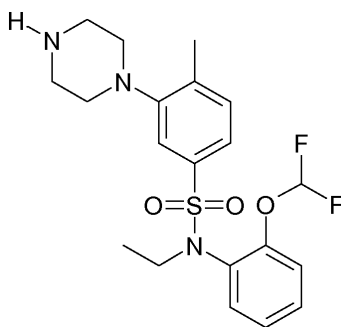


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,3 (т, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (с, 3H), 2,95 (широкий, 4H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 15

N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-етил-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід у гідрохлорид



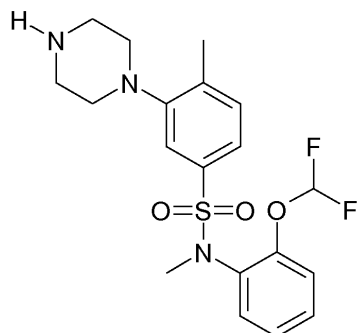
ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,55 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,35 (с, 3H), 0,95 (т, 3H).

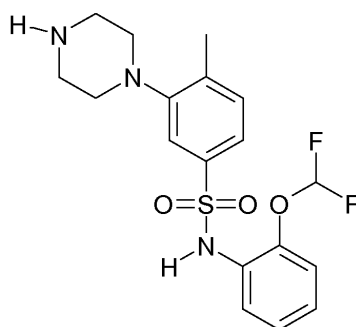
Приклад 16

N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-метил-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід у гідрохлорид

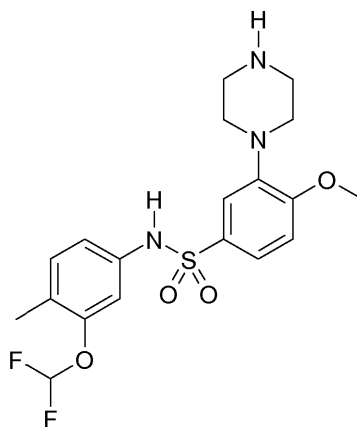




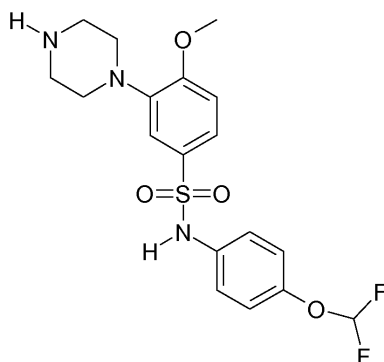
ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,3 (д, 1H), 7,2 (м, 2H), 7,1 (т, 1H), 7,1 (м, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 3,05 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).  
 Приклад 17  
 N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид



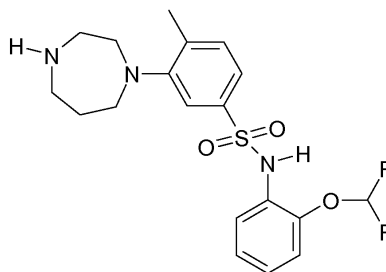
ESI-MS: 398,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,85 (с, 1H), 9,1 (широкий, 2H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 7,1-7,2 (м, 3H), 6,9 (т, 1H), 3,25 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).  
 Приклад 18  
 N-(3-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід у гідрохлорид



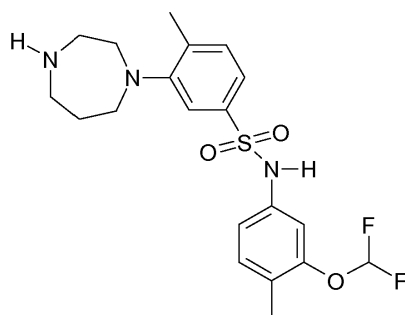
ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,8-7,2 (т, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 2,8 (с, 8H, 2,1 (с, 3H).)  
 Приклад 19  
 N-(4-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид



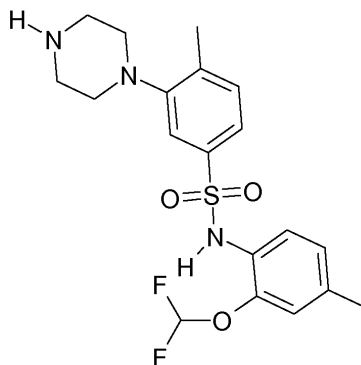
- ESI-MS: 414,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,25 (с, 1H), 9,5 (широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,25 (д, 1H),  
 5 7,15 (д, 2H), 7,15 (т, 1H), 7,05 (м, 3H), 3,8 (с, 3H), 3,2 (широкий, 8H).  
 Приклад 20  
 3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(2-дифторметоксифеніл)-4-метилбензолсульфонаміду гідрохлорид



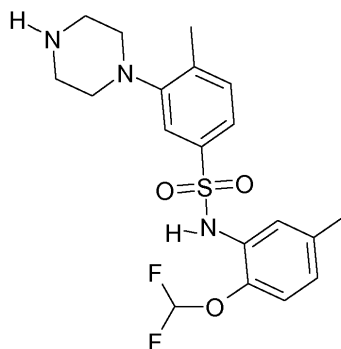
- ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,8 (с, 1H), 9,4 (с широкий, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,2-7,3 (м,  
 10 3H), 7,1-7,2 (м, 3H), 6,9 (т, 1H), 3,25 (м, 6H), 3,0 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,0 (м, 2H).  
 Приклад 21  
 15 3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(3-дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метилбензол-сульфонаміду  
 гідрохлорид



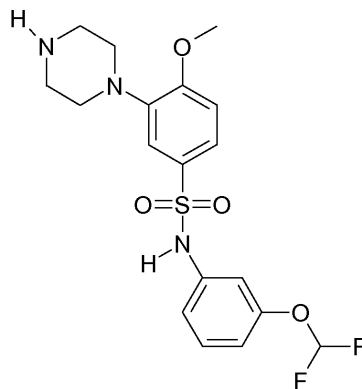
- ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,3 (с, 1H), 9,4 (с широкий, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (м, 2H),  
 20 7,15 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,2-3,3 (м, 6H), 3,0 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,1 (с,  
 3H), 2,05 (м, 2H).  
 Приклад 22  
 25 N-(2-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонаміду  
 гідрохлорид



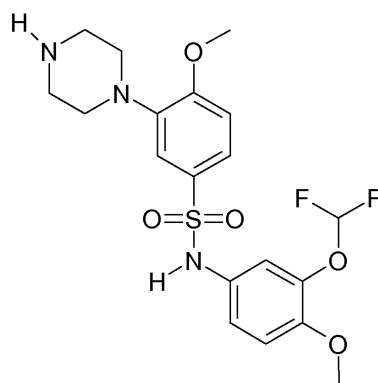
ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (широкий, 3H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,1 (д, 1H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,9 (т, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).  
 Приклад 23  
 N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід у гідрохлорид



ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,4-9,9 (широкий, 3H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,1 (с, 1H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (с, 3H).  
 Приклад 24  
 N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид



ESI-MS: 414,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,5 (с, 1H), 9,6 (с широкий, 2H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,1-3,2 (широкий, 8H).  
 Приклад 25  
 N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид

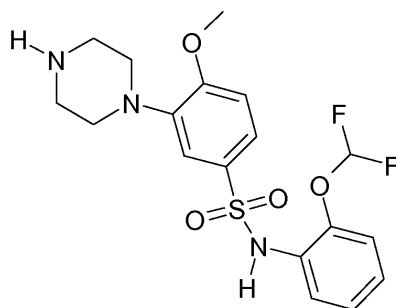


ESI-MS: 444,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,05 (с, 1H), 9,3 (с широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,8-7,1 (декілька м, 5H), 3,8 (с, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,2 (с широкий, 4H), 3,15 (с широкий, 4H).

Приклад 26

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід гідрохлорид

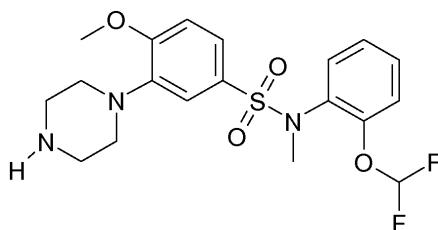


ESI-MS: 414,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,8 (с, 1H), 9,7 (с широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,1-7,2 (декілька м, 3H), 7,05 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,2 (широкий, 8H).

Приклад 27

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-N-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід гідрохлорид



27.1 трет-Бутил 4-(5-(N-(2-(дифторметокси)феніл)сульфамоїл)-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбоксилат

1 г N-(2-(дифторметокси)феніл)-4-метокси-3-(піперазин-1-іл)бензол-сульфонамід (2,419 ммоль) розчиняли у 15 мл тетрагідрофурану. Додавали 0,674 мл триетиламіну (4,84 ммоль), потім додавали 0,528 г ди-трет-бутилдикарбонату (2,419 ммоль) у 2 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після випарювання розчинника залишок розчиняли у дихлорметані, промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт, що містить приблизно 25 % біс-бос похідного використовували без додаткового очищення на наступній стадії (1,2 г).

27.2 трет-Бутил 4-(5-(N-(2-(дифторметокси)феніл)метилсульфамоїл)-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбоксилат

0,15 г трет-бутил 4-(5-(N-(2-(дифторметокси)феніл)-сульфамоїл)-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбоксилату (0,219 ммоль) розчиняли у 5 мл диметилформаміду. Додавали 11,4 мг гідриду

натрію (0,285 ммоль, 60 %) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хвилин. Додавали при кімнатній температурі 0,018 мл метилйодиду (0,285 ммоль). Перемішування продовжували протягом 16 годин при кімнатній температурі, потім додавали ще 0,018 мл метилйодиду і перемішували протягом 16 годин. Розчинник випарювали, залишок розчиняли у

5

дихлорметані і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали. Очищення за допомогою

хроматографії на силікагелі (Redisep NP-картридж) за допомогою циклогексан/етилацетат (0-50 %) давало 0,104 г зазначеної сполуки.

ESI-MS: 528,2 [M+H]<sup>+</sup>

10

27.3 N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-N-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід

гідрохлорид

0,104 г трет-бутил 4-(5-(N-(2-(дифторметокси)феніл)метилсульфамойл)-2-метоксифеніл)піперазин-1-карбоксилату (0,197 ммоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану. Додавали при кімнатній температурі 0,296 мл 2 н. водного розчину хлористоводневої кислоти

15

(0,591 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, і протягом 2 годин при 35 °С. Після додавання метанолу перемішування продовжували протягом 1 години, потім розчинники випарювали і залишок декілька разів спільно відганяли з діетиловим ефіром для видалення залишкової хлористоводневої кислоти. Тверду речовину, що залишилася, розчиняли у воді (рН 4), екстрагували декілька разів дихлорметаном і водний шар ліофілізували з одержанням 0,08 г

20

зазначеної сполуки.

ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,3 (с широкий, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,1 (т, 1H), 7,0 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,2 (с широкий, 4H), 3,15 (с широкий, 4H), 3,05 (с, 3H).

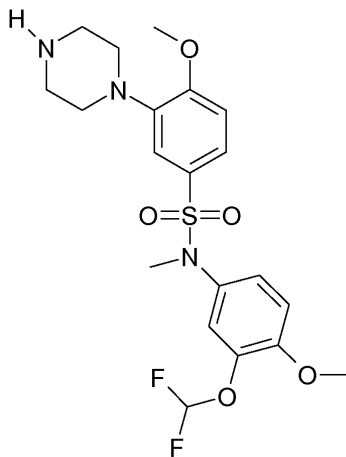
25

Сполуки прикладів 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 39 і 43 одержували таким самим способом, як це описано у прикладі 27, використовуючи як алкілувальні реагенти або метилйодид, етилийодид, пропілбромід, ізопропілбромід, або циклопропілметиленбромід.

Приклад 28

30

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метокси-N-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід гідрохлорид



35

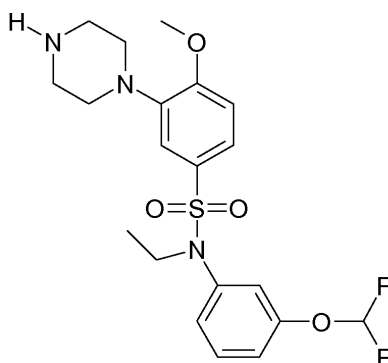
ESI-MS: 458,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7 (с широкий, 2H), 9,05 (с широкий, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,8 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,2 (широкий, 8H), 3,05 (с, 3H).

Приклад 29

40

N-(3-Дифторметоксифеніл)-N-етил-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід гідрохлорид

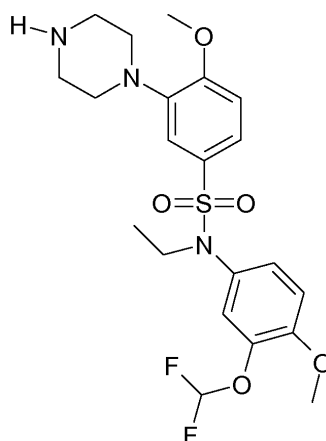


ESI-MS: 442,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (с широкий, 2H), 7,4 (м, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,1-7,2 (декілька м, 2H), 6,9 (д, 1H), 6,8 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,5 (м, 2H), 3,2 (с широкий, 4H), 3,15 (с широкий, 4H), 0,9 (т, 3H).

Приклад 30

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-N-етил-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід гідрохлорид

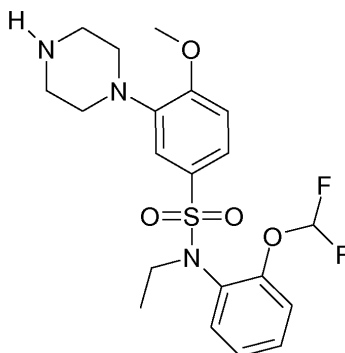


ESI-MS: 472,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,3 (с широкий, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,1-7,2 (м, 2H), 7,0 (т, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,8 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,5 (м, 2H), 3,2 (с широкий, 4H), 3,15 (с широкий, 4H), 0,95 (т, 3H).

Приклад 31

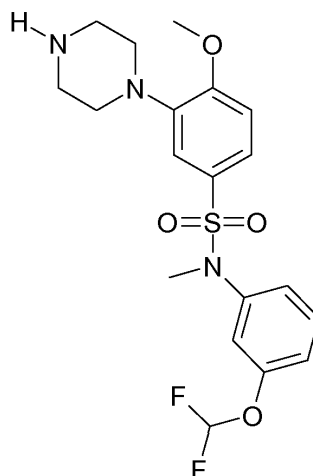
N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-етил-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід гідрохлорид



ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (с, широкий, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,2-7,3 (м, 2H), 7,2 (м, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,0 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,5 (м, 2H), 3,1-3,25 (с широкий, 8H), 0,95 (т, 3H).

Приклад 32  
N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-N-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид



5

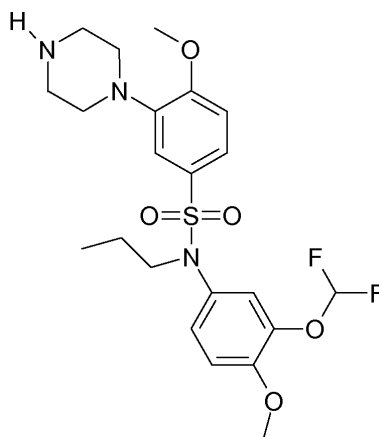
ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (с широкий, 2H), 9,0 (с, широкий, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,3 (т, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,1-7,2 (м, 2H), 7,0 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,7 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,2 (с широкий, 4H), 3,1 (с широкий, 4H), 2,5 (м, 3H).

10

Приклад 33

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-іл-N-пропіл-бензолсульфонамід гідрохлорид



15

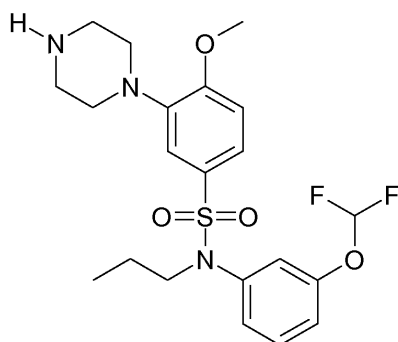
ESI-MS: 486,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,3 (с широкий, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,0 (т, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 3,4 (т, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 1,8 (м, 2H), 0,8 (т, 3H).

20

Приклад 34

N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-іл-N-пропілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид



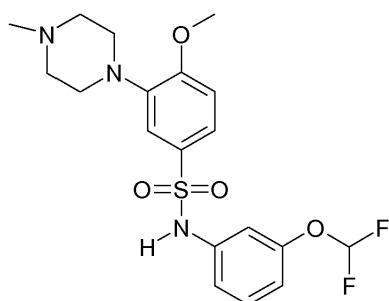
ESI-MS: 456,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,55 (с широкий, 2H), 7,4 (м, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,8 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,45 (т, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 1,8 (м, 2H), 0,8 (т, 3H).

Приклад 35

N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонаміду гідрохлорид

10



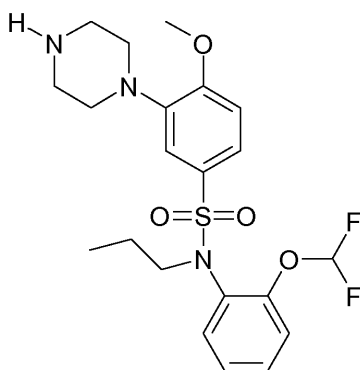
ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,45 (д, 1H), 7,2 (м, 2H), 6,8-7,0 (декілька м, 4H), 6,45 (т, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,0 (с, 4H), 2,6 (с, 4H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 36

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-іл-N-пропілбензол-сульфонаміду гідрохлорид

15



20

ESI-MS: 456,1 [M+H]<sup>+</sup>

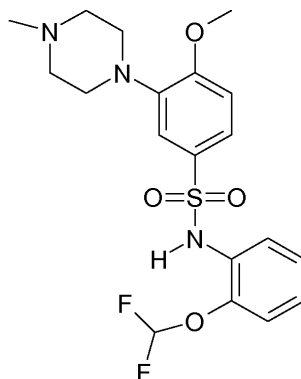
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,0 (широкий, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,9-7,3 (декілька м, 6H), 3,9 (с, 3H), 3,4 (т, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,15 (широкий, 4H), 1,3 (м, 2H), 0,8 (т, 3H).

25

Приклад 37

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонаміду гідрохлорид



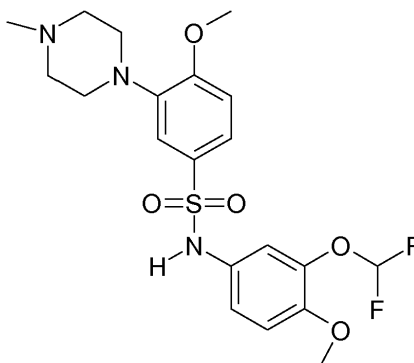


ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,5 (с широкий, 1H), 9,7 (с, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,05-7,2 (декілька м, 4H), 6,95 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,45 (м, 4H), 3,2 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,8 (д, 3H).

Приклад 38

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід

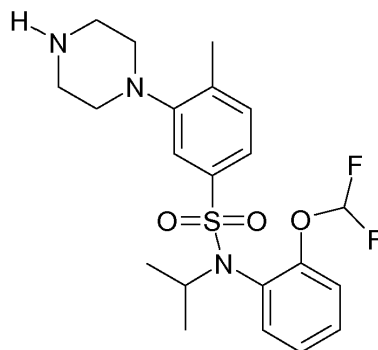


ESI-MS: 458,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,35 (м, 2H), 7,0 (м, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,8 (м, 2H), 6,5 (т, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 3,2 (широкий, 4H), 2,8 (широкий, 4H), 2,5 (с, широкий, 3H).

Приклад 39

N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-ізопропіл-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід

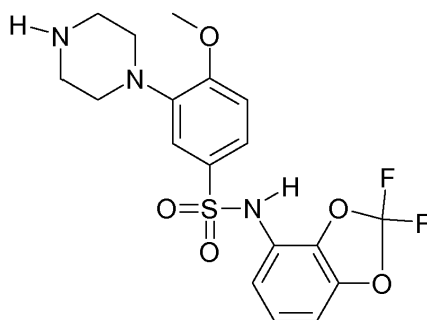


ESI-MS: 440,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (с широкий, 2H), 6,95-7,55 (декілька м, 8H), 4,3 (м, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H), 1,0 (д, 3H), 0,9 (д, 3H).

Приклад 40

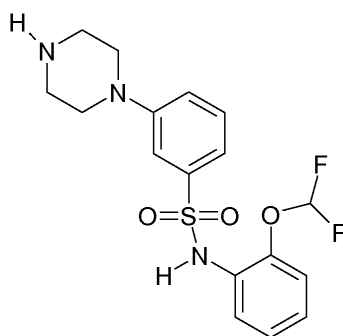
N-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-4-іл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід



ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,4 (с, 1H), 9,6 (с широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (м, 2H), 6,9 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,2 (широкий, 8H).

Приклад 41

N-(2-Дифторметоксифеніл)-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид



10

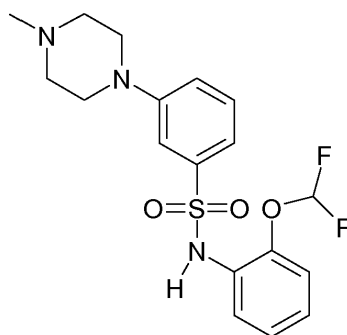
ESI-MS: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,9 (с, 1H), 9,75 (с широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,1-7,2 (м, 4H), 6,95 (т, 1H), 3,4 (широкий, 4H), 3,15 (широкий, 4H).

Приклад 42

15

N-(2-Дифторметоксифеніл)-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід у гідрохлорид



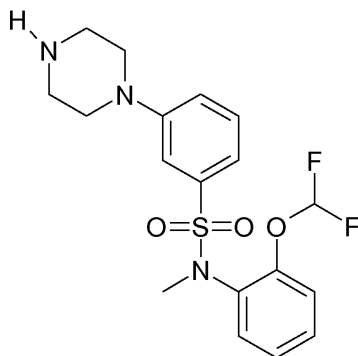
20

ESI-MS: 398,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,45 (с широкий, 1H), 9,9 (с широкий, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,1-7,2 (м, 4H), 7,0 (т, 1H), 3,0-3,9 (широкий, 8H), 2,75 (с, 3H).

Приклад 43

N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід у гідрохлорид

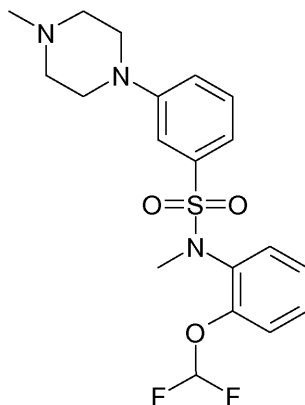


ESI-MS: 398,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (с широкий, 2H), 7,5 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,3 (м, 1H), 7,2 (м, 2H), 7,1 (м, 3H), 7,05 (т, 1H), 3,4 (широкий, 4H), 3,2 (широкий, 4H), 3,1 (с, 3H).

Приклад 44

N-(2-Дифторметоксифеніл)-N-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід  
гідрохлорид

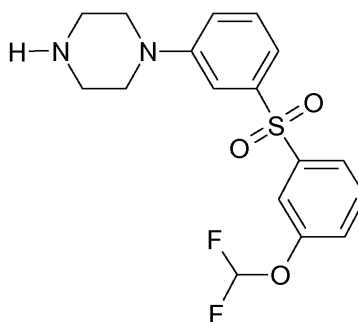


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,5 (широкий, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,05-7,2 (декілька м, 4H), 3,4 (широкий, 8H), 3,1 (с, 3H), 2,8 (с, 3H).

Приклад 45

1-[3-(3-Дифторметоксибензолсульфоніл)феніл]піперазину гідрохлорид

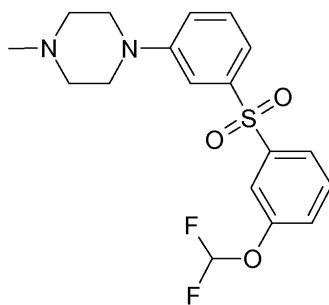


ESI-MS: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (с широкий, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,45-7,55 (декілька м, 3H), 7,4 (т, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (м, 1H), 3,5 (с широкий, 4H), 3,15 (с широкий, 4H).

Приклад 46

1-[3-(3-Дифторметоксибензолсульфоніл)феніл]-4-метилпіперазину гідрохлорид

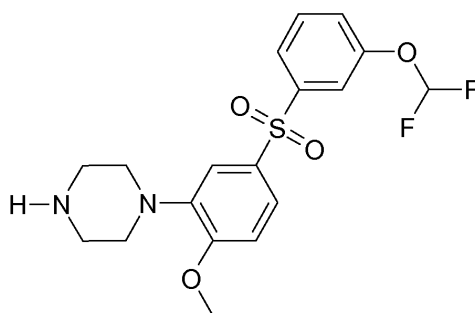


ESI-MS: 383,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,85 (д, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,45-7,55 (декілька м, 3H), 7,4 (д, 1H), 7,4 (т, 1H), 7,3 (д, 1H), 3,95 (д, 2H), 3,65 (д, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,8 (д, 3H).

Приклад 47

1-[5-(3-Дифторметоксibenзолсульфоніл)-2-метоксифеніл]піперазину гідрохлорид

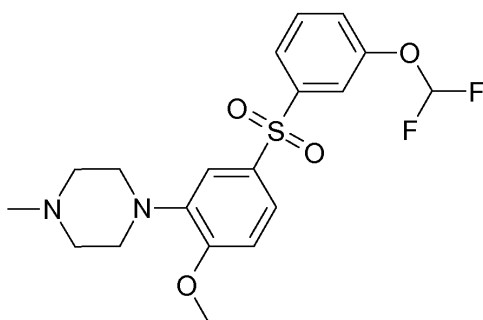


ESI-MS: 399,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (с широкий, 2H), 7,8 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,4 (т, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,2 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,25 (с широкий, 4H), 3,2 (с широкий, 4H).

Приклад 48

1-[5-(3-Дифторметоксibenзолсульфоніл)-2-метоксифеніл]-4-метилпіперазину гідрохлорид

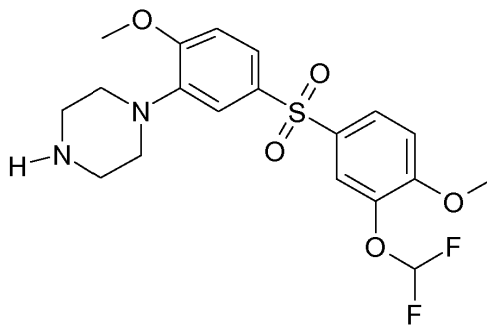


ESI-MS: 413,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,8 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,5 (д, 1H), 7,4 (т, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,2 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,55 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,05-3,2 (м, 4H), 2,8 (с, 3H).

Приклад 49

1-[5-(3-Дифторметокси-4-метоксибензолсульфоніл)-2-метоксифеніл]піперазину гідрохлорид

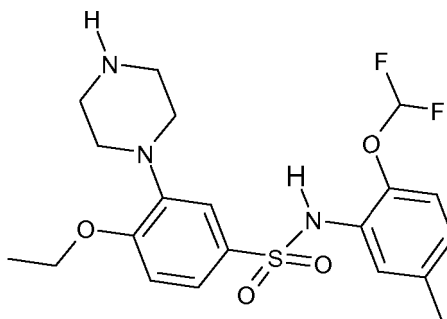


ESI-MS: 429,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,55 (с широкий, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,25 (с широкий, 4H), 3,2 (с широкий, 4H).

Приклад 50

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-етокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід  
гідрохлорид

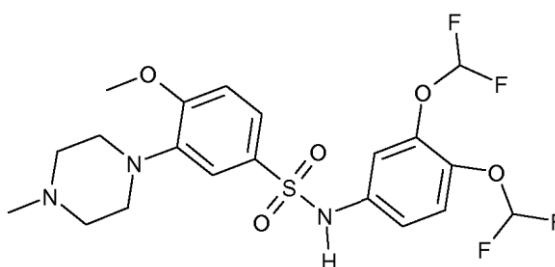


ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7 (широкий, 1H), 9,0 (широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 4,1 (кв, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 3,15 (широкий, 4H), 2,2 (с, 3H), 1,35 (т, 3H).

Приклад 51

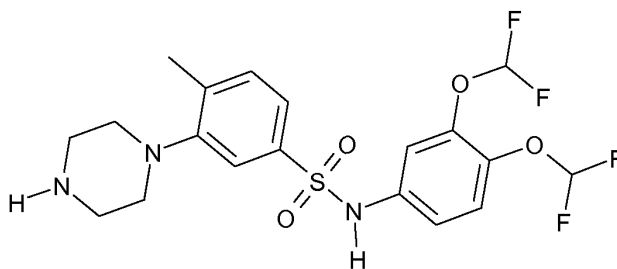
N-(3,4-Біс-дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід  
гідрохлорид



ESI-MS: 494 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 52

N-(3,4-Біс-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід

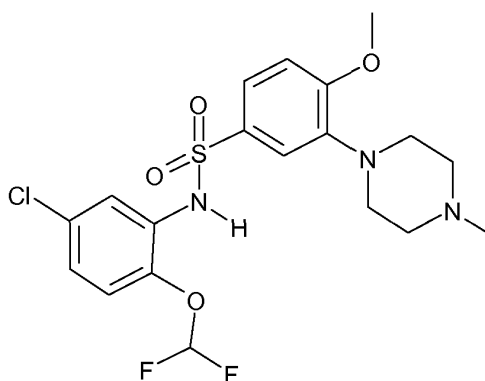


ESI-MS: 464,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,6 (широкий, 1H), 9,6 (широкий, 2H), 7,3-7,45 (м, 3H), 6,9-7,3 (декілька м, 5H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 2H), 2,3.

Приклад 53

N-(5-Хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

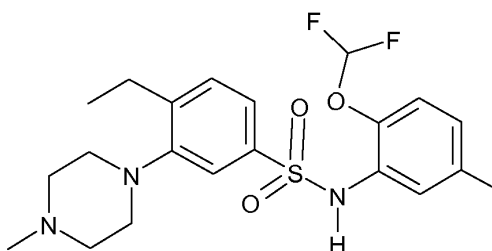


ESI-MS: 462 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,5 (широкий, 1H), 10,05 (широкий, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,5 (широкий, 4H), 3,2 (широкий, 2H), 3,0 (широкий, 2H), 2,8 (с, 3H).

Приклад 54

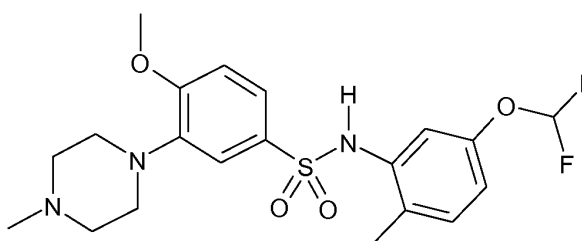
N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-етил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід



ESI-MS: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 55

N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

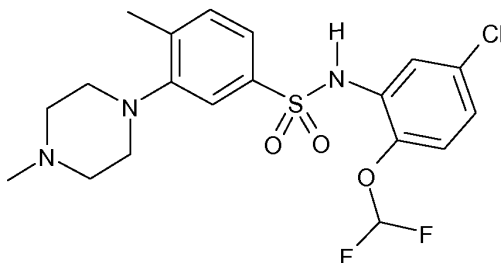


ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,6 (широкий, 1H), 9,6 (широкий, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,05-7,25 (декілька м, 4H), 6,9 (д, 1H), 6,8 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,1-3,7 (широкий, 8H), 3,4 (с, 3H), 2,0 (с, 3H).

Приклад 56

5 N-(5-Хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід  
гідрохлорид

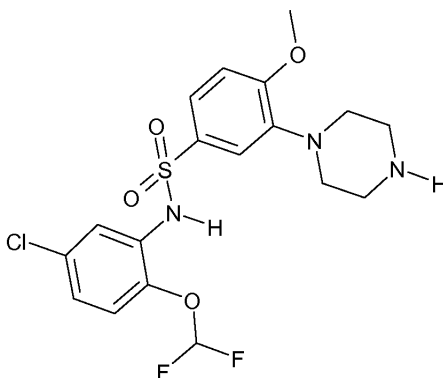


10 ESI-MS: 446,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,4 (дуже широкий, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 2,95-3,7 (широкий, 8H), 2,9 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 57

15 N-(5-Хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

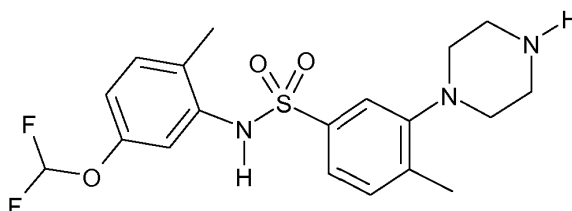


ESI-MS: 448,1 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,05 (с, 1H), 9,1 (широкий, 2H), 7,4 (д, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,2 (широкий, 4H), 3,15 (широкий, 4H).

Приклад 58

25 N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

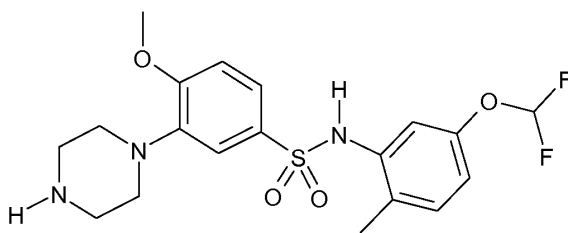


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,2-7,4 (декілька м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,1 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,1 (широкий, 4H), 2,9 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

Приклад 59

35 N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

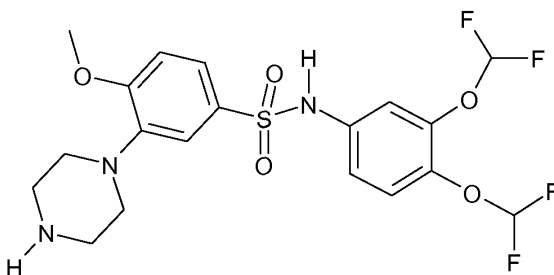


ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,65-9,8 (широкий, 3H), 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,1 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,15 (широкий, 8H), 1,95 (с, 3H).

Приклад 60

N-(3,4-Біс-дифторметоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

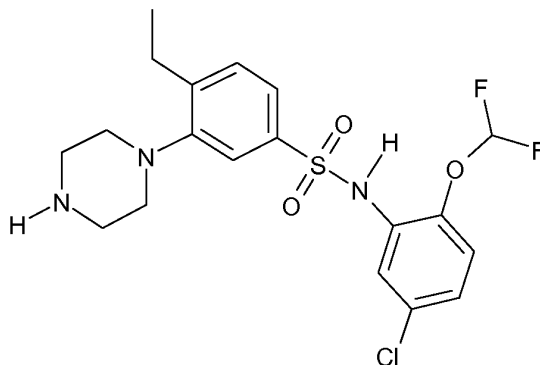


ESI-MS: 480,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,55 (с, 1H), 9,5 (с, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,9-7,15 (м, 5H), 3,9 (с, 3H), 3,2 (широкий, 8H).

Приклад 61

N-(5-Хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-етил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид



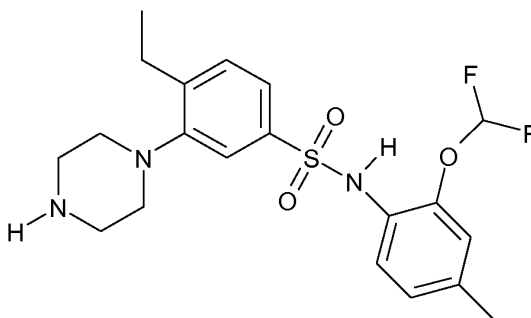
ESI-MS: 446 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,25 (широкий, 1H), 9,55 (широкий, 2H), 7,5 (с, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,3 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 3,25 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,7 (кв, 2H), 1,2 (т, 3H).

Приклад 62

N-(2-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-етил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид



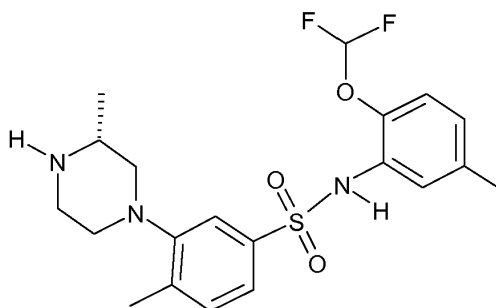


ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,5 (широкий, 2H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,1 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,9 (т, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,0 (широкий, 4H), 2,68 (кв, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,18 (т, 3H).

Приклад 63

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метил-3-((R)-3-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

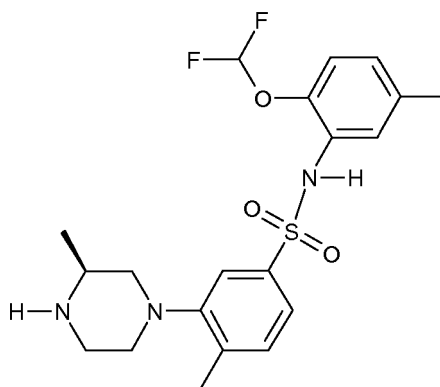


ESI-MS: 426,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,3-7,45 (м, 4H), 6,9-7,05 (м, 2H), 6,4 (т, 1H), 2,7-3,7 (декілька м, 7H), 2,4 (с, 3H), 2,3 (с, 3H), 1,4 (д, 3H).

Приклад 64

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метил-3-((S)-3-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

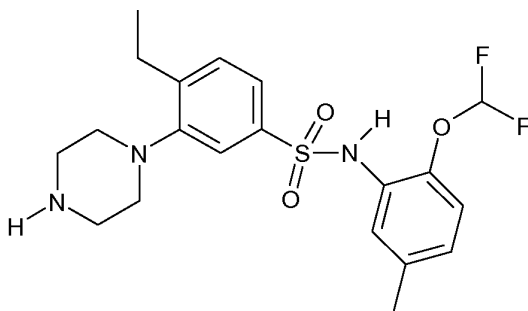


ESI-MS: 426,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,85 (с, 1H), 9,65 (широкий, 1H), 9,4 (широкий, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,35 (с, 2H), 7,1 (с, 1H), 6,95-7,0 (м, 2H), 7,0 (т, 1H), 3,4 (широкий, 3H), 3,1 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,8 (м, 1H), 2,3 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,3 (д, 3H).

Приклад 65

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-етил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід гідрохлорид

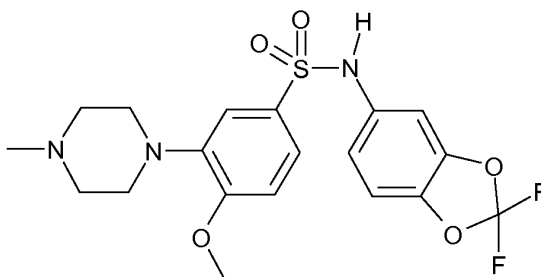


ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,85 (широкий, 1H), 9,6 (широкий, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,4 (м, 2H), 7,1 (с, 1H), 6,95-7,0 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 3,22 (широкий, 4H), 3,02 (широкий, 4H), 2,68 (кв, 2H), 2,2 (с, 3H), 1,15 (т, 3H).

Приклад 66

N-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

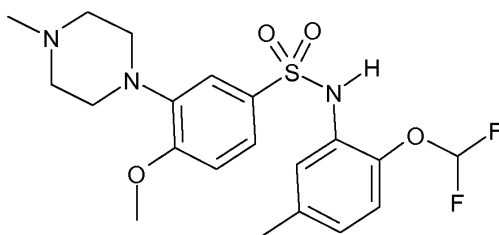


ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,1 (широкий, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 2,9 (широкий, 4H), 2,45 (широкий, 4H), 2,2 (с, 3H).

Приклад 67

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид



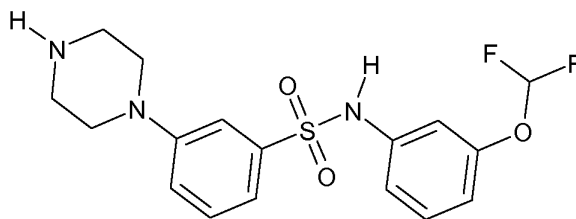
0,429 г N-(2-(дифторметокси)-5-метилфеніл)-4-метокси-3-(піперазин-1-іл)бензолсульфонамід (1,004 ммоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану. Додавали 0,086 мл оцтової кислоти (1,505 ммоль) і 0,319 г триацетоксиборгідриду натрію (3,01 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додавали 0,083 мл водного розчину формальдегіду (3,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинники випарювали і залишок очищали за допомогою препаративної хроматографії на силікагелі (Super Flash картридж (Interchim)), використовуючи як елюент градієнт з дихлорметану (+0,1 % триетиламін) і метанолу. Фракції, що містять продукт, об'єднували, розчинники випарювали і продукт перетворювали у гідрохлоридну сіль шляхом додавання хлористоводневої кислоти у діетиловому ефірі і потім випарювали досуха (вихід продукту 0,169 г).

ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (широкий, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 6,9-7,05 (декілька м, 3H), 6,8 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 2,9 (широкий, 4H), 2,45 (широкий, 4H), 2,2 (два с, 6H).

Приклад 68

N-(3-Дифторметоксифеніл)-3-піперазин-1-ілбензолсульфонаміду гідрохлорид



5

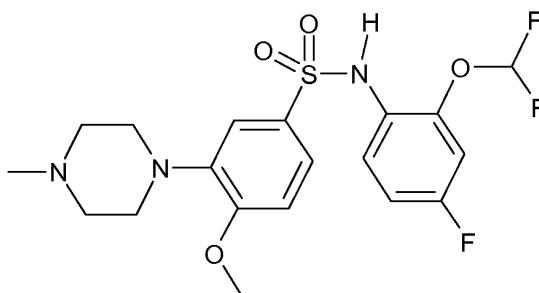
ESI-MS: 384,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,6 (с, 1H), 9,85 (широкий, 1H), 9,45 (широкий, 2H), 7,4 (м, 2H), 7,2-7,35 (м, 3H), 7,2 (т, 1H), 7,0 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,15-3,65 (широкий, 8H).

Приклад 69

10

N-(2-Дифторметокси-4-фторфеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонаміду гідрохлорид



15

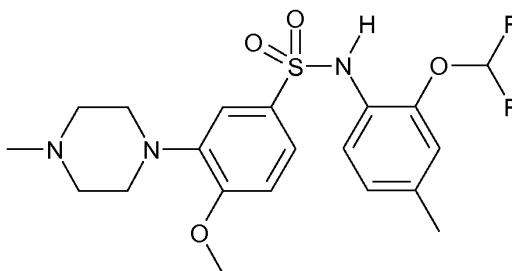
ESI-MS: 446,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,85 (широкий, 1H), 9,75 (с, 1H), 7,2-7,35 (м, 3H), 7,0-7,1 (м, 3H), 7,07 (т, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,5 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,85 (с, 3H).

Приклад 70

20

N-(2-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонаміду гідрохлорид



25

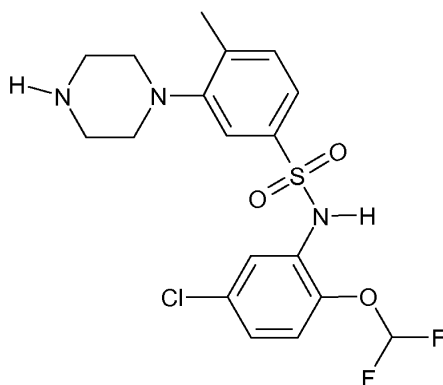
ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,2 (широкий, 1H), 9,6 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,9-7,0 (декілька м, 2H), 6,92 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,45 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,8 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

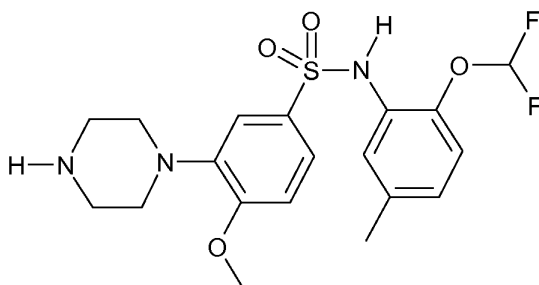
Приклад 71

30

N-(5-Хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфон-аміду гідрохлорид

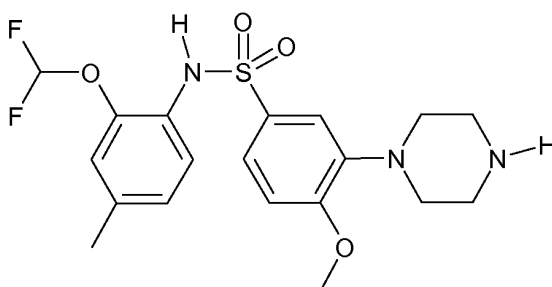


ESI-MS: 432,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,3 (с, 1H), 9,75 (широкий, 2H), 7,15-7,5 (декілька м, 6H),  
 5 7,05 (т, 1H), 3,2 (широкий, 4H), 3,07 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).  
 Приклад 72  
 N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
 гідрохлорид



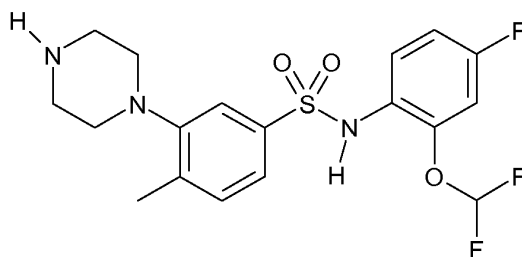
10

ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 463,9306. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7  
 (широкий, 1H), 9,6 (широкий, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,9-7,0 (м, 2H),  
 15 6,85 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,1-3,25 (широкий, 8H) 2,2 (с, 3H).  
 Приклад 73  
 N-(2-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
 гідрохлорид

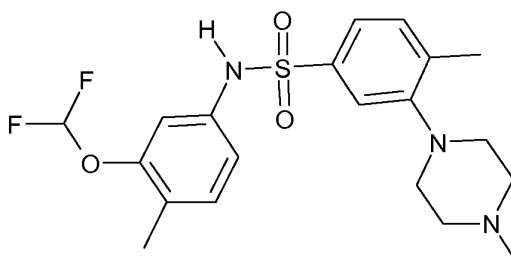


20

ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,9 (д,  
 1H), 6,85 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 2,8-2,95 (широкий, 8H) 2,2 (с, 3H).  
 25 Приклад 74  
 N-(2-Дифторметокси-4-фторфеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
 гідрохлорид

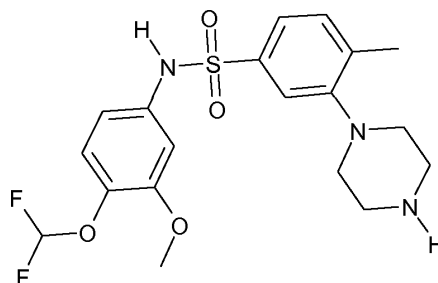


ESI-MS: 416,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,15-7,35 (декілька м, 4Н), 7,1 (т, 1Н), 6,8-6,95 (м, 2Н), 3,0 (широкий, 4Н), 2,85 (широкий, 4Н), 2,2 (с, 3Н).  
 Приклад 75  
 N-(3-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід  
 гідрохлорид



10

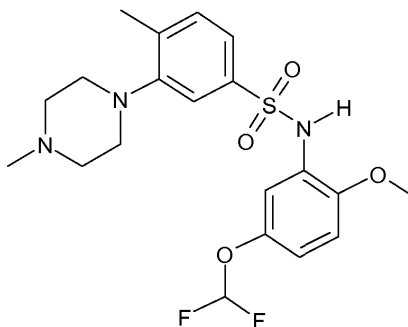
ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,35 (широкий, 1Н), 10,4 (с, 1Н), 7,4 (с, 1Н), 7,35 (м, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,1 (т, 1Н), 7,0 (с, 1Н), 6,9 (м, 1Н), 3,5 (широкий, 2Н), 3,2 (широкий, 2Н), 3,1 (широкий, 4Н), 2,8 (с, 3Н), 2,3 (с, 3Н), 2,1 (с, 3Н).  
 Приклад 76  
 N-(4-Дифторметокси-3-метоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід



20

ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,4 (широкий, 1Н), 7,4 (м, 1Н), 7,37 (м, 2Н), 7,03 (д, 1Н), 6,9 (т, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 3,7 (с, 3Н), 3,25 (широкий, 4Н), 3,0 (широкий, 4Н), 2,25 (с, 3Н).  
 Приклад 77  
 N-(5-Дифторметокси-2-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід  
 трифторацетат

25

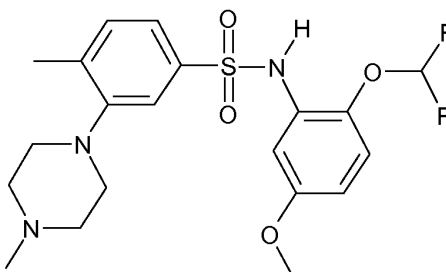


ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,6 (с, 1H), 7,3-7,45 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,55 (широкий, 2H), 3,2 (широкий, 4H), 2,9 (широкий, 2H), 2,9 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 78

N-(2-Дифторметокси-5-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід трифторацетат

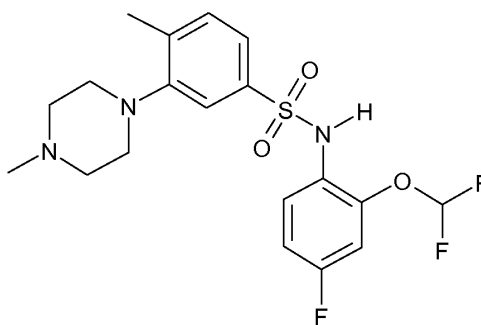


ESI-MS: 442,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,5 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,2 (д, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,6 (д, 1H), 6,2 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,67 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 3,1 (м, 2H), 3,0 (м, 2H), 2,9 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 79

N-(2-Дифторметокси-4-фторфеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонамід трифторацетат

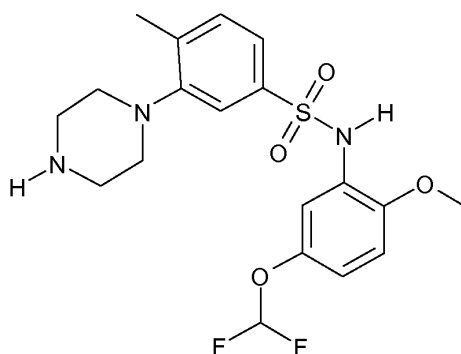


ESI-MS: 430,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,63 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,27 (т, 1H), 3,7 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,95-3,2 (широкий, 4H), 2,9 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 80

N-(5-Дифторметокси-2-метоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід трифторацетат

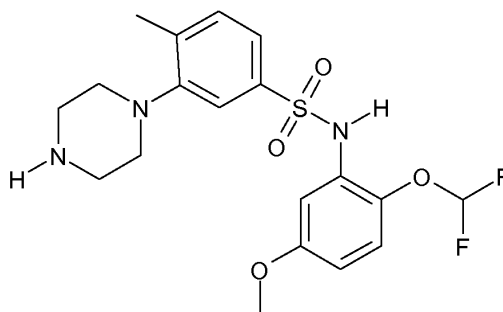


ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,8 (широкий, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,1 (с, 1H), 6,8 (м, 1H), 6,7 (м, 1H), 6,45 (т, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,35 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 81

N-(2-Дифторметокси-5-метоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

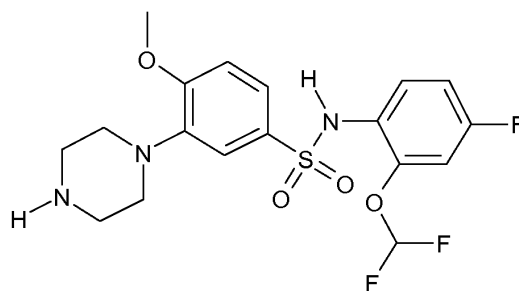


ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,7 (широкий, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 6,8 (т, 1H), 6,7 (д, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 82

N-(2-Дифторметокси-4-фторфеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид

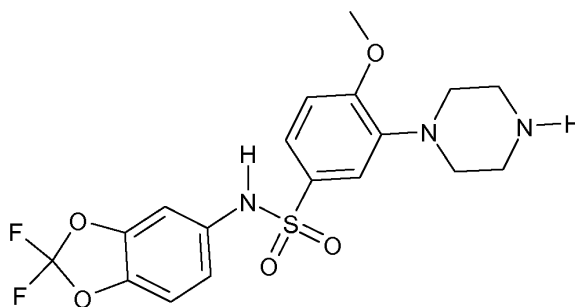


ESI-MS: 432,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,15-7,35 (декілька м, 3H), 6,9-7,05 (декілька м, 3H), 6,85-7,15 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 3,0 (м, 4H).

Приклад 83

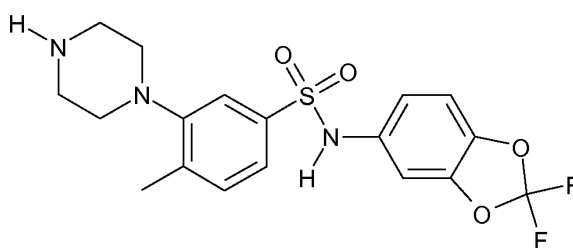
N-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід  
гідрохлорид



ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,35 (д, 1H), 7,15-7,2 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 2,85-3,0 (широкий, 8H).

Приклад 84

N-(2,2-Дифторбензо[1,3]діоксол-5-іл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонаміду гідрохлорид



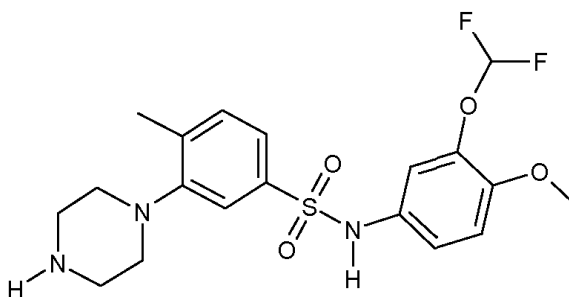
10

ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,4 (с, 1H), 9,25 (широкий, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 3,25 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,3 (с, 3H).

15

Приклад 85

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонаміду гідрохлорид



20

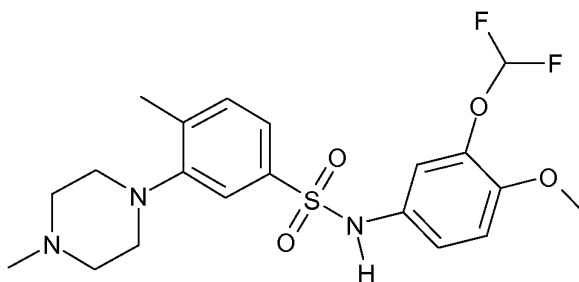
ESI-MS: 428,2 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 8,8-10,4 (дуже широкий, 3H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,85-7,0 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,2 (широкий, 4H), 3,05 (широкий, 4H), 2,25 (с, 3H).

25

Приклад 86

N-(3-Дифторметокси-4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонаміду гідрохлорид



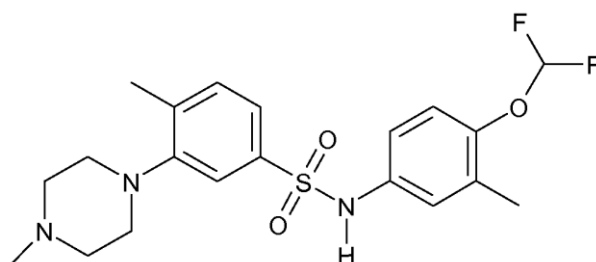


ESI-MS: 443,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,3 (дуже широкий, 1H), 10,15 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,95 (т, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,05-3,5 (широкий, 8H), 2,8 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 87

N-(4-Дифторметокси-3-метилфеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід  
гідрохлорид

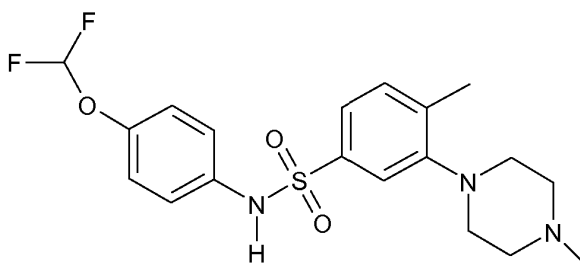


ESI-MS: 427,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,3 (с широкий, 1H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,0 (т, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 3,4 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,8 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,1 (с, 3H).

Приклад 88

N-(4-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід  
гідрохлорид

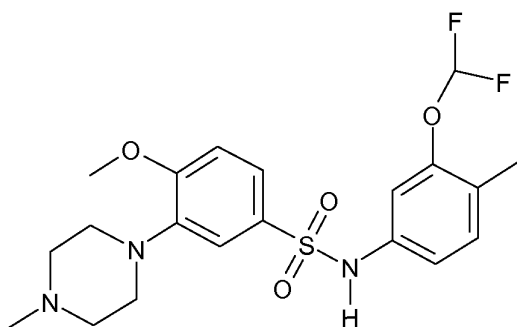


ESI-MS: 413,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,25 (с широкий, 1H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,1 (дд, 2H), 7,05 (дд, 2H), 7,05 (т, 1H), 3,4 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,3 (с, 3H).

Приклад 89

N-(3-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід  
гідрохлорид

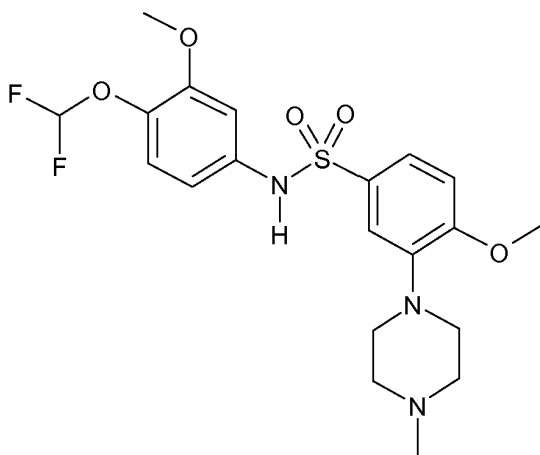


ESI-MS: 442,2 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,2 (с широкий, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,03 (т, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,9 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,0-3,6 (широкий, 8H), 2,8 (с, 3H), 2,1 (с, 3H).

Приклад 90

N-(4-Дифторметокси-3-метоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід

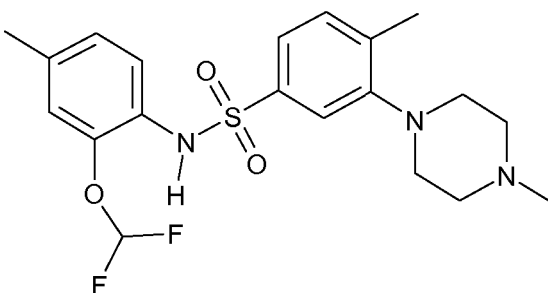


ESI-MS: 458,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 7,42 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,05 (м, 2H), 6,9 (д, 1H), 6,9 (т, 1H), 6,7 (д, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,7 (с, 3H), 3,1 (широкий, 4H), 2,9 (широкий, 4H), 2,5 (с, 3H).

Приклад 91

N-(2-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

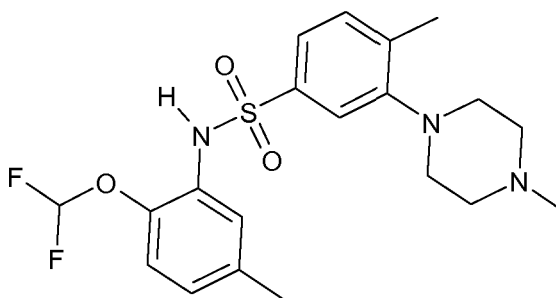


ESI-MS: 427,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,3 (широкий, 1H), 9,7 (с широкий, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H), 7,1 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,9 (т, 1H), 3,0-3,5 (широкий, 8H), 2,8 (с, 3H), 2,3 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 92

N-(2-Дифторметокси-5-метилфеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонамід гідрохлорид

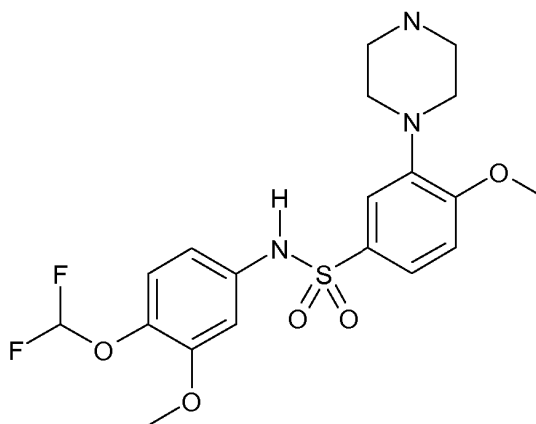


ESI-MS: 427,5 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,3 (широкий, 1H), 9,8 (с широкий, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,0 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 6,9 (т, 1H), 3,0-3,5 (широкий, 8H), 2,8 (с, 3H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (с, 3H).

Приклад 93

N-(4-Диформетокси-3-метоксифеніл)-4-метокси-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонаміду гідрохлорид

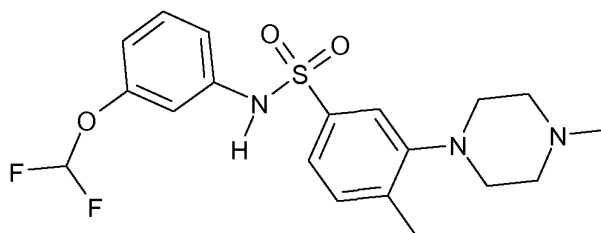


ESI-MS: 444,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 8,4 (широкий, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,0-7,15 (м, 2H), 6,85-7,0 (м, 2H), 6,7 (м, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,7 (с, 3H), 3,0 (широкий, 8H).

Приклад 94

N-(3-Диформетоксифеніл)-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензолсульфонаміду гідрохлорид

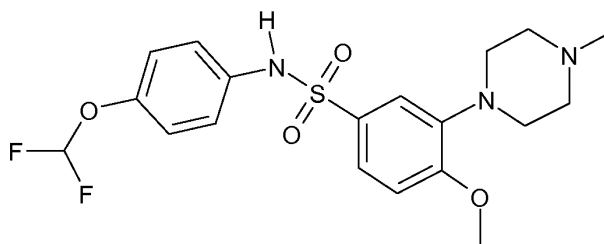


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,5 (с широкий, 1H), 7,2-7,4 (декілька м, 3H), 7,15 (т, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 3,0-3,5 (широкий, 8H), 2,8 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Приклад 95

N-(4-Диформетоксифеніл)-4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-іл)бензол-сульфонаміду гідрохлорид

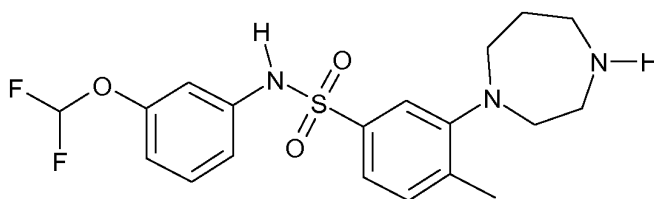


ESI-MS: 428,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 11,3 (широкий, 1H), 10,2 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,15 (дд, 2H), 7,07 (м, 3H), 7,1 (т, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,4 (широкий, 4H), 3,1 (широкий, 4H), 2,8 (с, 3H).

Приклад 96

3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(3-дифторметоксифеніл)-4-метилбензолсульфонаміду гідрохлорид

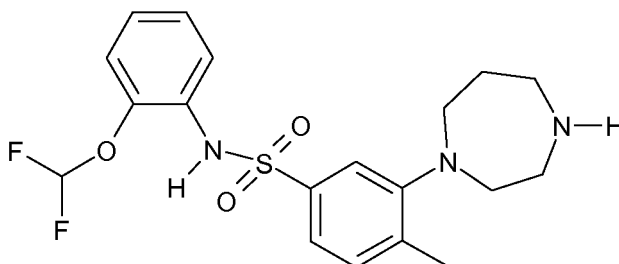


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 10,53 (с, 1H), 9,55 (с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,2-7,4 (м, 3H), 7,15 (т, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,8 (д, 1H), 3,25 (широкий, 6H), 3,05 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,05 (широкий, 2H).

Приклад 97

3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(2-дифторметоксифеніл)-4-метилбензолсульфонаміду гідрохлорид

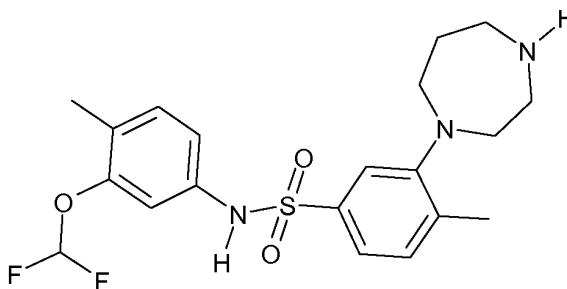


ESI-MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 Гц): δ [м. ч.] 9,8 (с, 1H), 9,4 (с, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,2-7,35 (м, 3H), 7,1-7,2 (м, 3H), 6,9 (т, 1H), 3,25 (широкий, 6H), 3,05 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,05 (широкий, 2H).

Приклад 98

3-[1,4]Діазепан-1-іл-N-(3-дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метилбензол-сульфонаміду гідрохлорид

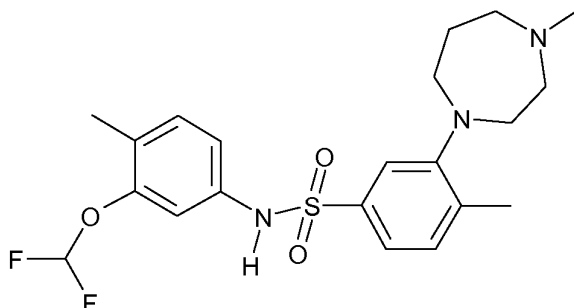


ESI-MS: 426,1 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 Гц):  $\delta$  [м. ч.] 10,3 (с, 1H), 9,45 (с, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,87 (д, 1H), 3,25 (широкий, 6H), 3,05 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,1 (с, 3H), 2,05 (широкий, 2H).

Приклад 99

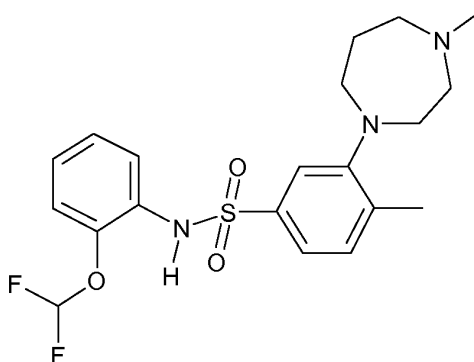
5 N-(3-Дифторметокси-4-метилфеніл)-4-метил-3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)бензолсульфонамід



10 ESI-MS: 440,2 [M+H] $^+$

Приклад 100

N-(2-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)бензол-сульфонамід гідрохлорид



15

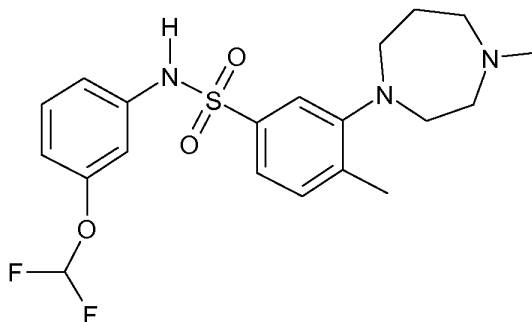
ESI-MS: 426,1 [M+H] $^+$

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 Гц):  $\delta$  [м. ч.] 9,5-11,0 (дуже широкий, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,2-7,35 (м, 3H), 7,1-7,2 (м, 3H), 6,93 (т, 1H), 3,4 (широкий, 6H), 3,05 (м, 2H), 2,8 (с, 3H), 2,3 (с, 3H), 2,15 (широкий, 2H).

20

Приклад 101

N-(3-Дифторметоксифеніл)-4-метил-3-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)бензол-сульфонамід гідрохлорид



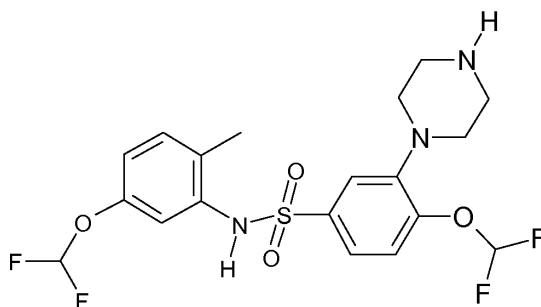
25

ESI-MS: 426,2 [M+H] $^+$

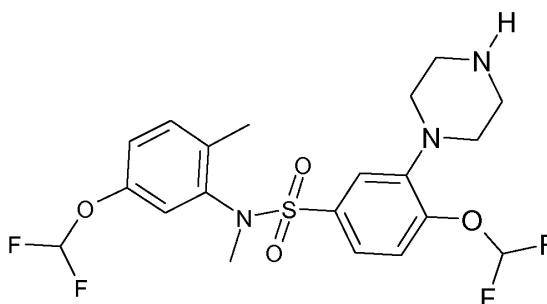
Приклад 102

N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-дифторметокси-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід

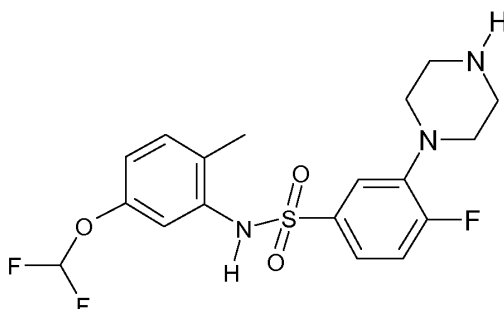
30



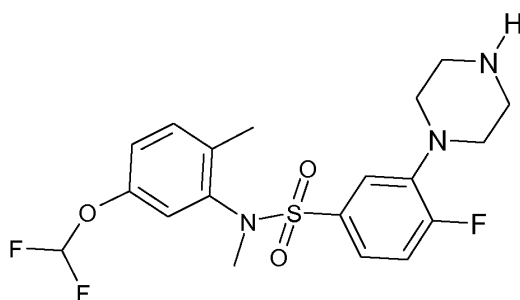
Приклад 103  
N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-дифторметокси-N-метил-3-піперазин-1-ілбензолсульфонамід



Приклад 104  
N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-фтор-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід



Приклад 105  
N-(5-Дифторметокси-2-метилфеніл)-4-фтор-N-метил-3-піперазин-1-ілбензол-сульфонамід



### III. Біологічні дослідження

Витіснення радіолігандів, що зв'язують наведені нижче клоновані рецептори

1. Приготування мембран шляхом обробки ультразвуком і диференціальним центрифугуванням

Клітини зі стабільних клональних клітинних ліній, що експресують відповідний рецептор (5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub>-адренергічний, допаміновий D<sub>2</sub> або гістаміновий H<sub>1</sub> рецептори), промивали за допомогою PBS (без Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>) і збирали у PBS з 0,02 % EDTA. Клітини відділяли

центрифугуванням при 500 g протягом 10 хвилин при 4 °C, промивали за допомогою PBS і центрифугували (500 g, 10 хвилин при 4 °C). До використання осади зберігали при -80 °C. Для одержання мембрани розморожений осад клітин ресуспендували у дуже холодному сахарозному буфері (0,25 М сахарози, 10 mM Hepes (pH 7,4), 1 mM фенілметилсульфонілфториду (PMSF) у ДМСО, 5 мкг/мл пепстатин-А, 3 mM EDTA, 0,025 % бацитрацину) і гомогенізували за допомогою ультразвукового дезінтегратора Branson Sonifier W-250 (установки на дезінтеграторі: таймер 4; керування виводом 3; постійна тривалість роботи: 2-3 цикли). Руйнування клітин контролювали за допомогою мікроскопа. Незруйновані клітини, що залишилися, осаджували центрифугуванням при 1000 g протягом 10 хвилин при 4 °C. Надосадковий сахарозний буфер потім центрифугували при 60000 g протягом 1 години при 4 °C (Beckman Ultrazentrifuge XL 80). Осад ресуспендували у 30 мл дуже холодного Tris буфера (20 mM Tris (pH 7,4), 5 мкг/мл пепстатин А, 0,1 mM PMSF, 3 mM EDTA) шляхом розкапування через серологічну піпетку об'ємом 10 мл і центрифугували протягом 1 години при 4 °C при 60000 g. Кінцеве ресуспендування проводили у невеликому об'ємі дуже холодного Tris буфера (дивіться вище) шляхом продавлювання через серологічну піпетку і потім ультразвукової обробки за допомогою ультразвукового дезінтегратора Branson Sonifier W-250 (установки на дезінтеграторі: таймер 1; керування виводом 3; постійна тривалість роботи: 1 цикл). Визначали концентрацію білка (набір BCA-Kit; Pierce) і аліквоти зберігали при -80 °C або у рідкому азоті протягом тривалого часу.

## 2. Експерименти зі зв'язування рецептора

Всі експерименти зі зв'язування рецептора проводили у відповідному буфері для аналізу у сумарному об'ємі 200 мкл у присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки (від  $10^{-5}$  М до  $10^{-9}$  М, послідовне десятикратне розведення, подвійне визначення). Дослідження закінчувалися фільтрацією на планшетах Packard Unifilter Plates (GF/C або GF/B), що були попередньо просочені поліетиленіміном (PEI 0,1 % або 0,3 %) з використанням колектора Mach III фірми Tomtec для збору клітин з 96-ямкового планшета. Після висушування планшетів протягом 2 годин при 55 °C у сушильній камері, додавали сцинтиляційний коктейль (BetaPlate Scint; PerkinElmer). Радіоактивність вимірювали сцинтиляційним лічильником Microbeta Ttlux через дві години після додавання сцинтиляційної суміші. Дані, одержані рідинно-сцинтиляційним вимірюванням активності, обробляли за допомогою ітераційного нелінійного регресійного аналізу з використанням системи статистичного аналізу (SAS): програми, аналогічної програмі "LIGAND", описаній у публікації Munson and Rodbard, Analytical Biochemistry, 107, 220-239 (1980).

### а) Дослідження зв'язування рецептора 5-HT<sub>6</sub>

HEK293 клітини, що стабільно експресують рецептор h-5-HT<sub>6</sub> (NCBI Reference Sequence XM001435), культивували у середовищі RPMI1640, доповненому 25 mM HEPES, 10 % фетальною телячою сироваткою і 1-2 mM глютаміну. Приготування мембрани здійснювали так, як описано у розділі 1. Для цих мембран визначали  $K_D$  при 1,95 nM [<sup>3</sup>H]-LSD (діетиламід лізергінової кислоти; Amersham, TRK1038) за допомогою експериментів з насичення зв'язування. У день дослідження мембрани розморожували, розбавляли буфером для дослідження (50 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1 % аскорбінової кислоти, 10 мкМ паргіліну, pH 7,4) до концентрації 8 мкг білка/дослідження і гомогенізували шляхом інтенсивного перемішування. Для досліджень інгібування 1 nM [<sup>3</sup>H]-діетиламід лізергінової кислоти інкубували у присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки у буфері для дослідження. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 1 мкМ метіотепіну. Реакцію зв'язування проводили протягом 3,5 годин при кімнатній температурі. Під час інкубації планшети струшували на планшетному шейкері при 100 об./хв. і закінчували фільтрацією на планшетах Packard Unifilter GF/C (0,1 % PEI), потім здійснювали 2 цикли промивання за допомогою дуже холодного 50 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>.

### а) Дослідження зв'язування допамінового D<sub>2</sub> рецептора

HEK293 клітини, що стабільно експресують допаміновий D<sub>2</sub> рецептор (NCBI Reference Sequence NM\_000795), культивували у середовищі RPMI1640, доповненому 25 mM HEPES, 10 % фетальною телячою сироваткою і 1-2 mM глютаміну. Приготування мембрани здійснювали так, як описано у розділі 1. Для цих мембран визначали  $K_D$  при 0,22 nM [<sup>125</sup>I]-йодспіперону (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) за допомогою експериментів з насичення зв'язування. У день дослідження мембрани розморожували, розбавляли буфером для дослідження (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4) до концентрації 15 мкг білка/дослідження і гомогенізували шляхом інтенсивного перемішування. Для досліджень інгібування, 0,01 nM [<sup>125</sup>I]-йодспіперону (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) інкубували у присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки у буфері для дослідження. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 1 мкМ галоперидолу. Реакцію зв'язування

проводили протягом 1 години при кімнатній температурі і закінчували фільтрацією на планшетах Packard Unifilter GF/C (0,1 % PEI), потім здійснювали 6 циклів промивання за допомогою дуже холодного 7 % розчину поліетиленгліколю.

б) Дослідження зв'язування  $\alpha_1$ -адренергічного рецептора

CHO-K<sub>1</sub> клітини, що стабільно експресують  $\alpha_1$ -адренергічний рецептор (NCBI Reference Sequence NM\_033303), культивували у середовищі RPMI1640, доповненому 25 мМ HEPES, 10 % фетальною телячою сироваткою і 1-2 мМ глютаміну. Приготування мембрани здійснювали так, як описано у розділі 1. Для цих мембран визначали K<sub>D</sub> при 0,12 нМ [<sup>3</sup>H]-празозину (PerkinElmer Life Sciences, NET823) за допомогою експериментів з насичення зв'язування. У день дослідження мембрани розморожували, розбавляли буфером для дослідження (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4) до концентрації 4 мкг білка/дослідження і гомогенізували шляхом інтенсивного перемішування. Для досліджень інгібування, 0,1 нМ [<sup>3</sup>H]-празозину (PerkinElmer Life Sciences, NET823) інкубували у присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки у буфері для дослідження. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 1 мкМ фентоламіну. Реакцію зв'язування проводили протягом 1 години при кімнатній температурі і закінчували фільтрацією на планшетах Packard Unifilter GF/C (0,1 % PEI), потім здійснювали 3 цикли промивання за допомогою дуже холодного буфера для дослідження.

с) Дослідження зв'язування гістамінового H<sub>1</sub> рецептора

CHO-K<sub>1</sub> клітини, що стабільно експресують гістаміновий H<sub>1</sub> рецептор (Euroscreen-ES-390-C, NCBI Reference Sequence NM\_000861), культивували у середовищі RPMI1640, доповненому 25 мМ HEPES, 10 % фетальною телячою сироваткою і 1-2 мМ глютаміну. Приготування мембрани здійснювали так, як описано у розділі 1. Для цих мембран визначали K<sub>D</sub> при 0,83 нМ [<sup>3</sup>H]-піриламину (PerkinElmer Life Sciences, NET594) за допомогою експериментів з насичення зв'язування. У день дослідження мембрани розморожували, розбавляли буфером для дослідження (50 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 50 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,4) до концентрації 6 мкг білка/дослідження і гомогенізували шляхом інтенсивного перемішування. Для досліджень інгібування 1 нМ [<sup>3</sup>H]-піриламину (PerkinElmer Life Sciences, NET594) інкубували у присутності різних концентрацій випробовуваної сполуки у буфері для дослідження. Неспецифічне зв'язування визначали за допомогою 1 мкМ піриламину. Реакцію зв'язування проводили протягом 50 хвилин при кімнатній температурі і закінчували фільтрацією на планшетах Packard Unifilter GF/C (0,3 % PEI), потім здійснювали 2 цикли промивання за допомогою дуже холодного буфера для дослідження.

### 3. Аналіз даних

Дані, одержані рідинно-сцинтиляційним вимірюванням активності, обробляли за допомогою ітераційного нелінійного регресійного аналізу з використанням системи статистичного аналізу (SAS): програми, аналогічної програмі "LIGAND", описаній у публікації Munson and Rodbard, Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239. Апроксимацію проводили відповідно до формул, описаних у публікації Feldman, Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). Величини IC<sub>50</sub>, pH і K<sub>i</sub> виражали у вигляді середнього геометричного значення. Для випробовуваної сполуки з низькою афінністю до рецепторів, коли при найвищій концентрації випробовувана сполука інгібувала менше ніж на 30 % специфічне радіолігандне зв'язування, значення K<sub>i</sub> визначали за рівнянням Ченга-Пруссофа (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) і виражали як "більше ніж (>)".

Результати дослідження зв'язування рецептора виражені у вигляді описаних вище констант зв'язування рецепторів K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>), K<sub>i</sub>(D<sub>2</sub>), K<sub>i</sub>( $\alpha_1$ -адренергічний) і K<sub>i</sub>(H<sub>1</sub>), відповідно, які наведені у таблиці I.

У цих випробуваннях сполуки відповідно до винаходу проявляють дуже високу афінність відносно рецептора 5-HT<sub>6</sub> (K<sub>i</sub><500 нМ або <100 нМ, або <50 нМ, або <20 нМ і часто <10 нМ). Крім того, ці сполуки селективно зв'язують рецептор 5-HT<sub>6</sub>, у порівнянні з афінністю відносно рецепторів D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -адренергічного або H<sub>1</sub>. Ці сполуки проявляють низьку афінність відносно рецепторів D<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -адренергічного або H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub>>500 нМ або >1000 нМ і часто >10000 нМ).

Приклад 1: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<10 нМ

Приклад 5: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 6: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 7: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 8: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<500 нМ

Приклад 9: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<500 нМ

Приклад 10: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 11: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<500 нМ

Приклад 12: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 13: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<50 нМ

Приклад 14: K<sub>i</sub>(5-HT<sub>6</sub>)<100 нМ



[illegible]

Приклад 82:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 83:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 84:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

Приклад 85:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 500 \text{ нМ}$

5 Приклад 86:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 500 \text{ нМ}$

Приклад 87:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

Приклад 88:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 500 \text{ нМ}$

Приклад 89:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 90:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

10 Приклад 91:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

Приклад 92:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 93:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 94:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 95:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

15 Приклад 96:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

Приклад 97:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

Приклад 98:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 50 \text{ нМ}$

Приклад 99:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 500 \text{ нМ}$

Приклад 100:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

20 Приклад 101:  $K_i(5\text{-HT}_6) < 10 \text{ нМ}$

### 3. Визначення метаболічної стабільності

Метаболічну стабільність сполук винаходу визначали за допомогою наведеного нижче дослідження шляхом визначення мікросомального періоду напіввиведення. Випробовувані речовини інкубують при концентрації 0,5 мкМ наступним чином:

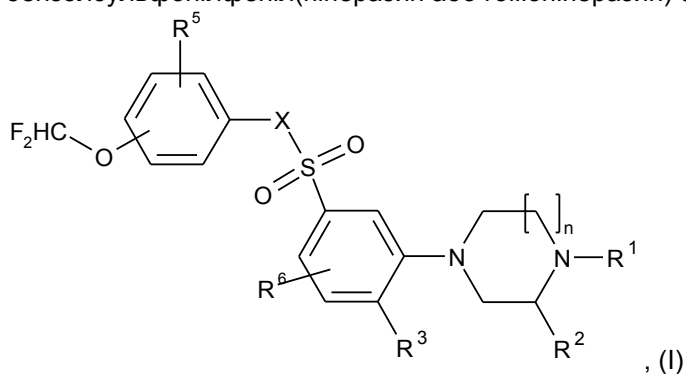
25 0,5 мкМ випробовуваної речовини попередньо інкубують разом з мікросомами печінки різних видів (0,25 мг білок/мл) в 0,05 М буфері з фосфату калію, рН 7,4, у титраційних мікропланшетах при 37 °С протягом 5 хвилин. Реакцію ініціюють шляхом додавання НАДФН (відновленого нікотинамідаденін-динуклеотидфосфату) (1 мг/мл). Відбирають аліквоти через 0, 5, 10, 15, 20 і 30 хвилин, і реакцію зупиняють за допомогою такого ж об'єму ацетонітрилу і охолоджують.

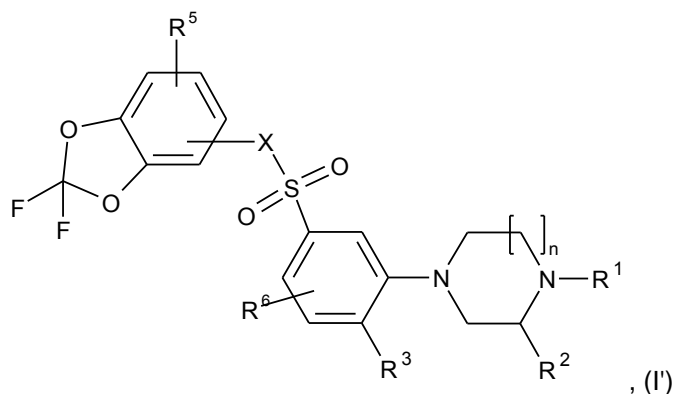
30 Концентрації випробовуваної сполуки, що залишилася, визначають за допомогою рідинної хроматомас-спектрометрії. Значення власного кліренсу розраховують з використанням констант швидкості елімінації випробовуваної сполуки.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35

1. N-феніл(піперазиніл або гомопіперазиніл)бензолсульфонамід або бензолсульфонілфеніл(піперазин або гомопіперазин) формули (I) або (I'):





де:

X є хімічним зв'язком або групою N-R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> є воднем або метилом;

5 R<sup>2</sup> є воднем або метилом;

R<sup>3</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом, фтором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкілом або C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкіл-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> є воднем, фтором, хлором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси;

10 R<sup>6</sup> є воднем, фтором або хлором; і

n є 1 або 2,

або їх фізіологічно прийнятна сіль приєднання кислоти або їх N-оксид.

2. Сполука за п. 1, де R<sup>5</sup> є воднем, фтором, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси або фторованим C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси.

15 3. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>1</sup> є воднем.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де R<sup>2</sup> є воднем.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де R<sup>2</sup> є метилом.

6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де X є групою N-R<sup>4</sup>.

7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-6, де n є 1.

20 8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7, де R<sup>3</sup> є метилом або метокси.

9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7, де R<sup>3</sup> є воднем або фтором.

10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, де R<sup>4</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом або циклопропілметилом.

11. Сполука за п. 10, де R<sup>4</sup> є воднем.

25 12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, де R<sup>5</sup> є воднем.

13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, де R<sup>5</sup> є метилом, метокси або дифторметокси.

14. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, де R<sup>5</sup> є хлором або фтором.

15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14, де R<sup>6</sup> є воднем.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> є воднем, R<sup>3</sup> вибирають з групи, що складається з C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси, і R<sup>4</sup> вибирають з групи, що складається з водню, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу або циклопропілметилу.

17. Сполука за п. 1, де:

X є хімічним зв'язком або групою N-R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> є воднем або метилом;

35 R<sup>2</sup> є воднем;

R<sup>3</sup> є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> є воднем, метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом або циклопропілметилом;

R<sup>5</sup> є воднем, метилом або метокси;

R<sup>6</sup> є воднем; і n є 1 або 2.

40 18. Сполука за п. 17, де R<sup>3</sup> є метилом.

19. Сполука за п. 17 або 18, де R<sup>5</sup> є воднем.

20. Сполука за пп. 17, 18 або 19, де R<sup>4</sup> є воднем.

21. Сполука за пп. 17, 18, 19 або 20, де R<sup>1</sup> є воднем.

22. Сполука за пп. 17, 18, 19, 20 або 21, де X є групою N-R<sup>4</sup>.

45 23. Сполука за пп. 17, 18, 19, 20, 21 або 22, де n є 1.

24. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-23, де OCHF<sub>2</sub>-радикал у формулі I розташований на бензольному кільці в орто-положенні відносно X.

25. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-23, де OCHF<sub>2</sub>-радикал у формулі I розташований на бензольному кільці у мета-положенні відносно X.

26. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-23, де  $\text{OCHF}_2$ -радикал у формулі I розташований на бензольному кільці у пара-положенні відносно X.
27. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-26 для застосування у терапії.
28. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким одним з пп. 1-26, необов'язково, разом щонайменше з одним фізіологічно прийнятним носієм або допоміжною речовиною.
29. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-26 для застосування при лікуванні розладу, вибраного із захворювань центральної нервової системи, захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, або ожиріння.
30. Спосіб лікування розладу, вибраного із захворювань центральної нервової системи, захворювань, пов'язаних зі згубною залежністю, або ожиріння, де вказаний спосіб включає введення ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за будь-яким одним з пп. 1-26 пацієнту, у випадку, якщо це йому необхідно.
31. Спосіб за п. 30, де розладом є захворювання центральної нервової системи.
32. Спосіб за п. 31, де захворюванням центральної нервової системи є когнітивне порушення.
33. Спосіб за п. 32, де когнітивні порушення пов'язані з хворобою Альцгеймера.
34. Спосіб за п. 32, де когнітивні порушення пов'язані з шизофренією.
35. Спосіб за п. 30, де розладом є захворювання, пов'язане зі згубною залежністю.
36. Спосіб за п. 30, де розладом є ожиріння.
37. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-26 при одержанні лікарського препарату для лікування розладу, де розлад визначено у будь-якому одному з пп. 30-36.

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601