



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 922 845 B1**

(51)

Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)
 C07D 213/74 (2006.01)
 C07D 215/38 (2006.01)
 C07D 215/42 (2006.01)
 C07D 217/06 (2006.01)
 C07C 205/06 (2006.01)
 C07D 333/66 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 C07D 409/12 (2006.01)
 C07D 241/04 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 263/58 (2006.01)
 C07D 277/64 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: **E016071**(11) Patendikirjelduse tõlke number: **EE-EP 2 922 845 B1**(30) Prioriteediandmed: **20.11.2012
 US 201261728782 P**(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: **19.11.2013**(96) Euroopa patendi-taotluse number: **13803337.8**(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: **20.06.2018**(97) Euroopa patendi number: **EP 2 922 845**Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: **19.09.2018**Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: **15.11.2018**

(73) Patendiomanik:

Merial, Inc.
 3239 Satellite Boulevard,
 Dulluth, GA 30095, US

(72) Leiutise autorid:

MENG, Charles, Q.
 7158 Belcrest Drive,
 Johns Creek, GA 30097, US

LONG, Alan
 214 Pleasant Green Road,
 Hillsborough, NC 27278, US

HUBER, Scot
 6104 Bramblewood Drive,
 Raleigh, NC 27612, US

GURRALA, Srinivas, Reddy
 636 Sealine Drive, Cary, NC 27519, US

WILKINSON, Douglas, Edward
 536 Rodney Bay Crossing,
 Wake Forest NC 27587, US

PACOFISKY, Gregory
 510 Polk Street, Raleigh, NC 27604, US

(74) Patendivolinik:

Alla Hämmalov
 INTELS Patendibüroo OÜ
 Magasini 12, 51005 Tartu, EE

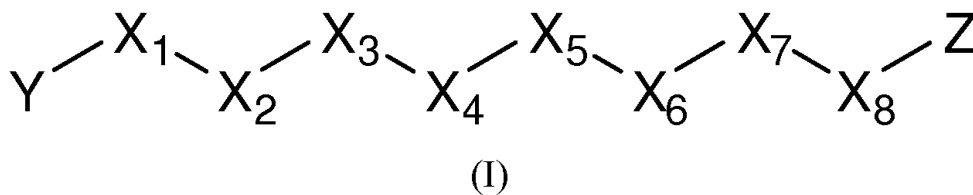
(54) Anthelmintsed ühendid ja kompositsioonid ning meetod nende kasutamiseks

ANTHELMINTSED ÜHENDID JA KOMPOSITSIOONID NING MEETOD NENDE KASUTAMISEKS

LEIUTUSVALDKOND

5

[0001] Käesolev leiutis käsitleb uusi anthelmintseid ühendeid valemiga (I) ja ühendeid sisaldavaid kompositsioone



10 kus muutjatest Y ja Z vähemalt üks on bitsükiline karbotsükliül- või heterotsükliül- rühm. Muutujad Y, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈ ja Z on määratletud allpool. Leiutis käsitleb samuti parasitiidseid kompositsioone, mis sisaldavad ühendeid ja meetodeid ja ühendite kasutusi loomadel parasiitnakkuste ja -rүүstete ravimiseks ja vältimiseks.

LEIUTUSTASE

15

[0002] Loomad, nagu näiteks imetajad ja linnud on sageli parasiitründe/-nakkuste vastu võtlikud. Need parasiidid võivad olla ektoparasiidid, nagu näiteks putukad ja endoparasiidid, nagu näiteks nematoodid ja teised ussid. Koduloomad, nagu näiteks kassid ja koerad on sageli koormatud ühe või mitme järgmise ektoparasiidiga:

- 20 - kirbud (näiteks *Ctenocephalides* spp., nagu näiteks *Ctenocephalides felis* jms);
- puugid (näiteks *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., jms);
- lestad (näiteks *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., jms);
- täid (näiteks *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. jms);
- 25 - sääsed (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. jms); ja
- kärbsed (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. jms).

[0003] Eriliseks probleemiks on kirbud, kuna need ei avalda looma või inimese tervisele mitte ainult kahjustavat toimet, vaid nad tekitavad ka tugevat psühholoogilist stressi. Peale selle võivad kirbud kanda loomadele ja inimestele edasi ka patogeenseid agense, nagu näiteks paelussi (*Dipylidium caninum*).

5 **[0004]** Samamoodi on ka puugid looma ja inimese tervisele füüsiliselt ja psühholoogiliselt kahjulikud. Kuid kõige tõsisemaks puukidega seotud probleemiks on see, et nad on inimestel ja loomadel patogeensete agenside vektorid. Peamisteks puukide poolt edasikantavateks haigusteks on borrelioos (Lyme'i tõbi, mille on põhjustanud *Borrelia burgdorferi*), babesioos (ehk piroplasmoos, mida tekitab *Babesia* spp.) ja riketsioos
10 (näiteks kaljumägede tüüfus). Samuti vabastavad puugid toksiine, mis tekitavad põletikku ja peremehel halvatus. Mõnikord on need toksiinid fataalsete tagajärgedega.

[0005] Samamoodi on ka farmiloomad parasiitide rünnakutele vastuvõtlikud. Näiteks on kariloomad tabatud suure hulga parssiitide poolt. Mõnes piirkonnas ründavad kariloomi valdavalt *Rhipicephalus*'e perekonna puugid, eriti need, mis kuuluvad liiki, nagu *microplus* (karjapuuk), *decoloratus* ja *annulatus*. Puuke, nagu näiteks *Rhipicephalus microplus* (varasemalt *Boophilus microplus*) on raske ohjeldada, kuna nad munevad karjamaal, kus farmiloomad söövad rohtu. Seda puugiliiki peetakse üheperemehe puugiks ja see veedab oma küpsemis- ja täiskasvanuastmed ühel ja samal loomal enne, kui emasisend küllastub ja langeb peremehelt maha ja asetab munad
15 keskkonda. Puugi elutsüklil on ligikaudu kolm kuni neli nädalat. Lisaks kariloomadele võib *Rhipicephalus microplus* rünnata härgi, hobuseid, ahve, kitsi, lambaid, hirvi, sigu ja koeri. Puukide suur koormus loomadel võib vähendada tootlikkust ja vigastada nahka, samuti kanda üle haigusi, nagu näiteks babesioosi ("veiste palavikku") ja anaplasmoosi.

25 **[0006]** Loomad ja inimesed kannatavad samuti endoparasiitsete nakkuste all, sealhulgas näiteks, helmintiaas, mis on põhjustatud parasiitussidega, mis on rühmitatud tsestodideks (paeluss), nematoodideks (ümaruss) ja trematoodideks (lameuss ehk maksakaan). Need parasiidid toimivad looma toitumisele kahjulikult ja tekitavad sigade, lammaste, hobuste ja veiste korral majanduslikku kahju ning kahjustavad samuti koduloomi ja
30 -linde. Teisteks loomade ja inimeste gastrointestinaaltraktis esinivateks parasiitideks on

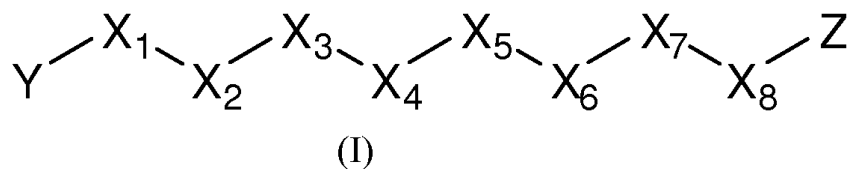
Ancylostoma, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* ja parasiidid, mis on leitud veres ja teistes kudedes ja organites, nagu näiteks niitussid ja *Stroglyoides*, *Toxocara* ja *Trichinella* eriolekud soolestikus.

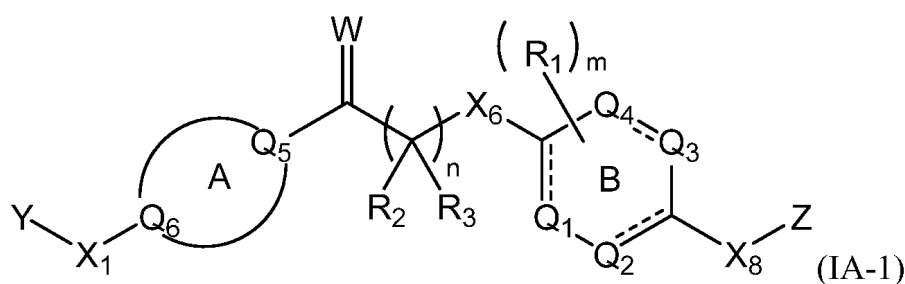
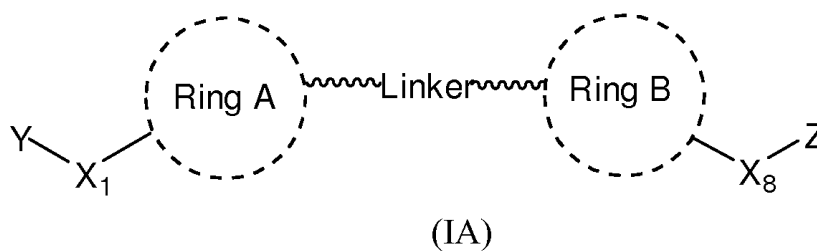
- 5 [0007] Üheks teiseks endoparasiidiks, mis kahjustab tõsiselt loomi, on *Dirofilaria immitis*, samuti tuntud kui südameuss. Selle kõige levinumateks peremeesteks on koerad ja kassid, kuid nakatuda võivad ka teised loomad, nagu näiteks tuhkruud ka kährikud. Parasiitussid kanduvad üle sääsehammustustega, kes kannavad endaga südameussi vastseid. Täiskasvanud ussid elavad kopsu peamistes veresoontes, tekitades veresoonte
- 10 põletikku ja potentsiaalselt südamekahjustusi ja varajast surma. Arenenud nakkuste korral sisenevad ussid ka südamesse.

- [0008] Hiljuti olid avaldatud mitmesuguste endoparasiitide vastased anthelmintsed ühendid leiutistes WO 2009/077527 A1, WO 2010/115688 A1, WO 2010/146083 A1 ja EP 2 468 096 A1. Kuigi paljusid parasiitnakkusi võib ravida tuntud parasiidivastaste
- 15 ühendite ja kompositsioonidega, on olemas vajadus uute parasititsiaalselt aktiivsete agenside ja veterinaarsete kompositsioonide ja meetodite järele, millistel on paranenud efektiivsus, biosaadavus ja laienenud endoparasiitise ja/või ektoparasiitide vastane spekter. Käesolevas leiutises on need vajadused leidnud käsitlemist.

20 LEIUTISE KOKKUVÕTE

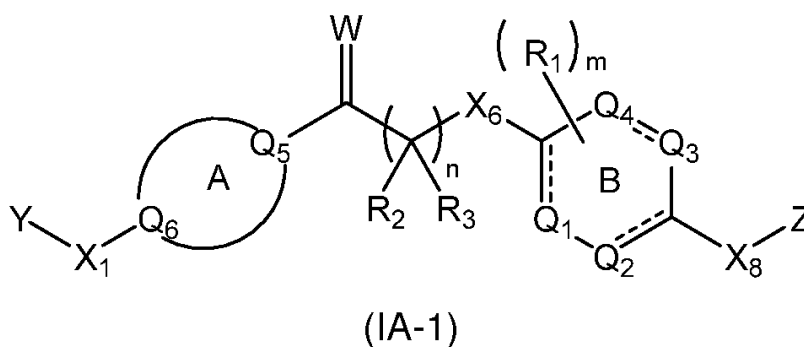
- [0009] Käesolevas leiutises on esitatud anthelmintsed ühendid valemitega (I), (IA), (IA-1):





- 5 nagu need on siinjuures kirjeldatud ja ühendeid sisaldavad kompositsioonid koos farmatseutiliselt vastuvõetava kandja või lahjendiga.

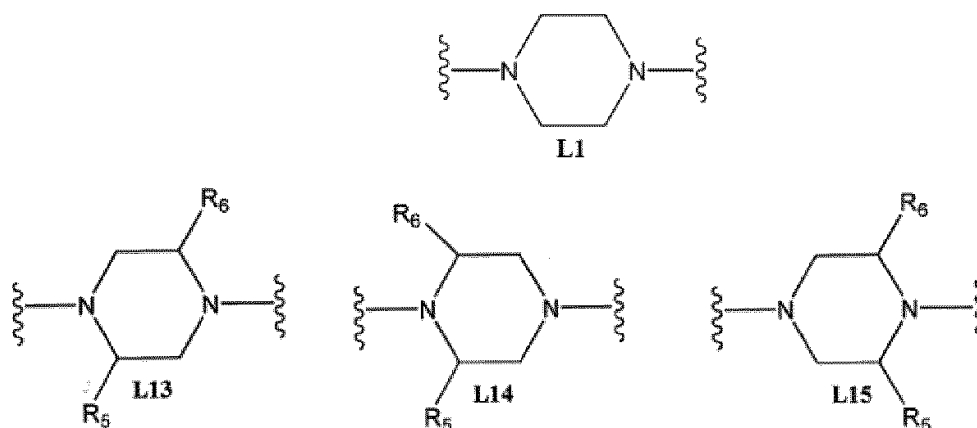
Käesoleva leiutise ühe aspekti kohaselt on esitatud anthelmintne ühend valemiga (IA-1):



kus:

- 10 Y on naftüül, bensofuranüül, dihidrobensofuranüül, kinolinüül, isokinolinüül, tetrahüdrokuinolinüül, tetrahüdrisookinolinüül, indolüül, isoindolüül, bensotiofenüül, bensimidazolüül või besotiasolüül, mis igaüks on asendatud valikuliselt ühe või mitme kloro, fluoro, bromo CF₃, OCF₃, SCF₃ või SF₅-ga;
- Z on fenüül, mis on asendatud valikuliselt tsüano, nitro, CF₃, SF₅, S(O)C₁₋₃ alküüli,
- 15 S(O)₂-C₁₋₃ alküüli, S(O)C₁₋₃ haloalküüli või S(O)₂C₁₋₃ haloalküüliga;
- Ring A on üks L1, L13, L14 või L[~]15 hulgast:

5



Ring B on trans-tsükloheksüleen;

W on O;

X₁ on side või -CH₂-;

5 X₆ on -O-;

X₈ on side, -(CH₂)_n-, -O- või -NH-, kus CH₂ ja .NH- on asendatud valikuliselt ühe või kahe asendajaga, mis on valitud halogeeni, C₁₋₃ alküüli ja C₁₋₃ haloalküüli hulgast;

R₂ ja R₃ on H;

R₅ ja R₆ on kumbki valitud sõltumatult vesiniku, C₁₋₃ alküüli ja C₁₋₃ haloalküüli hulgast;

10 n on 1; ja

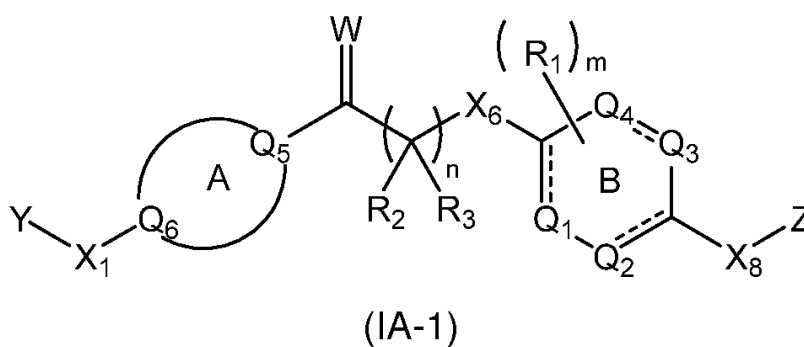
m on 0.

Ühes eelistatud teostusviisis ring A on L.

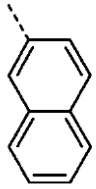
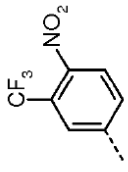
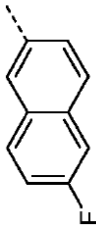
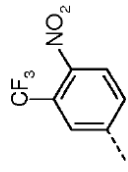
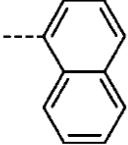
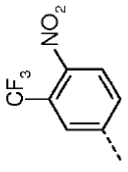
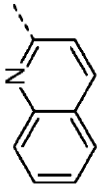
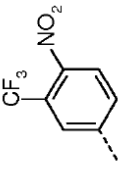
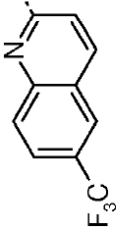
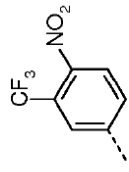
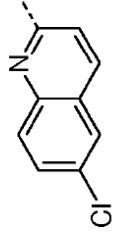
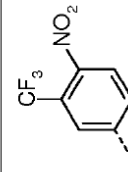
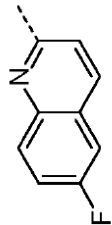
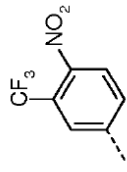
Ühes teises eelistatud teostusviisis ring A on L13 või L14.

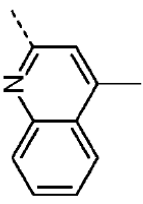
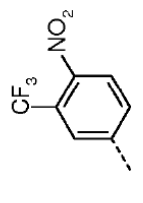
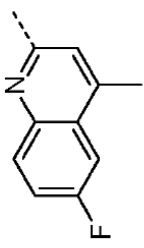
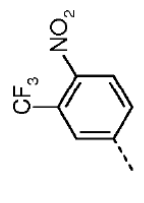
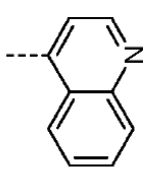
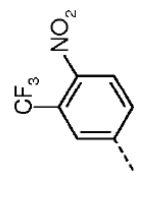
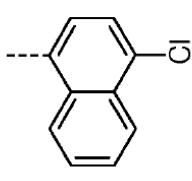
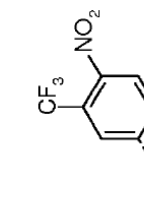
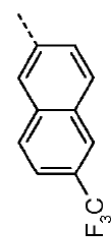
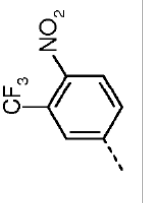
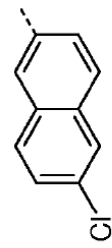
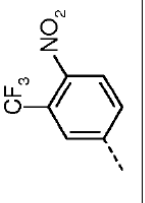
Käesoleva leiutise ühe teise aspekti kohaselt on esitatud anthelmintne ühend valemiga

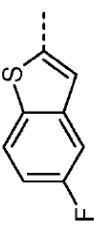
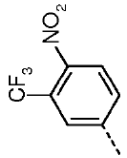
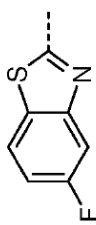
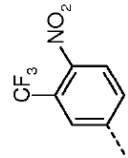
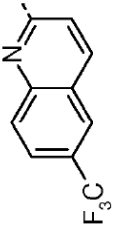
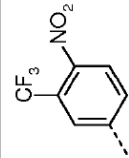
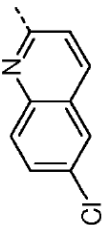
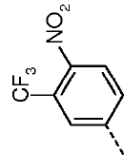
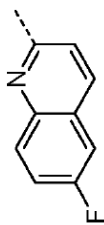
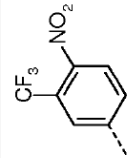
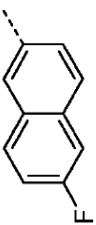
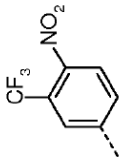
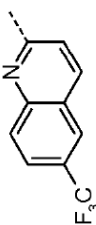
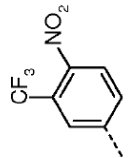
15 (IA-1)

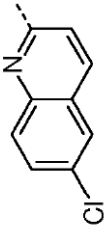
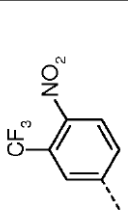
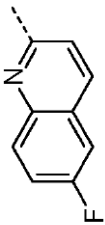
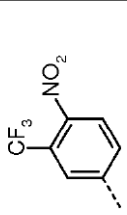
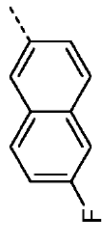
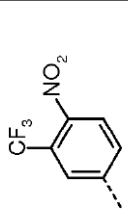
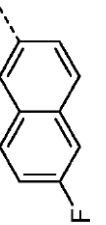
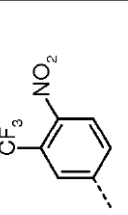
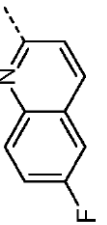
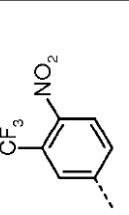
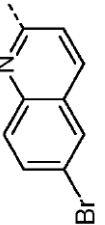
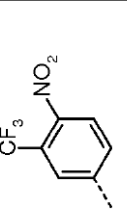
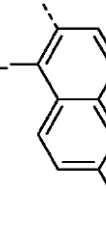
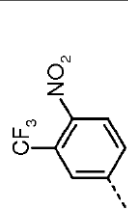


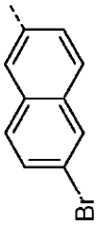
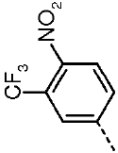
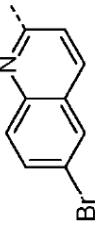
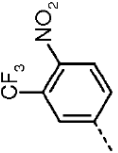
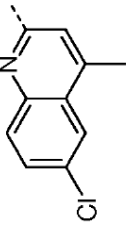
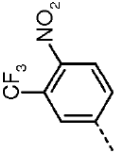
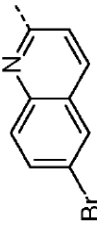
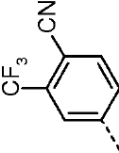
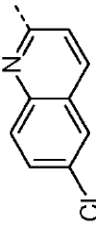
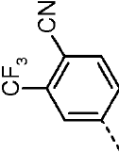
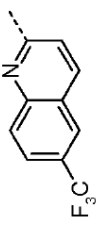
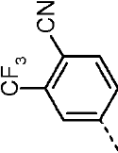
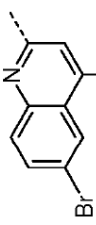
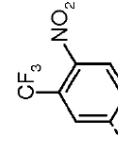
mis on valitud järgmisest tabelist, kusjuures R₁ puudub; ja B on side.

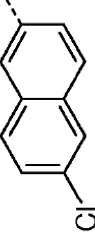
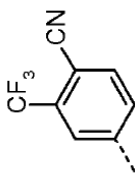
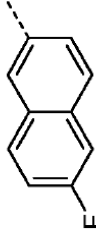
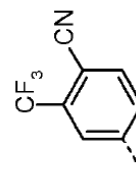
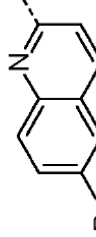
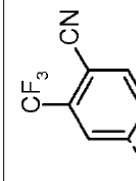
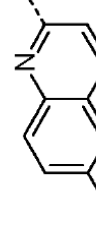
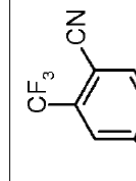
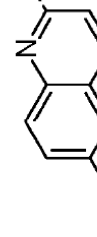
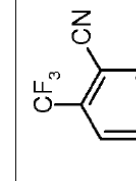
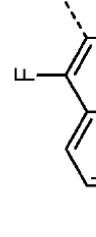
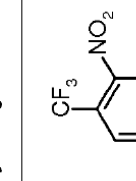
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

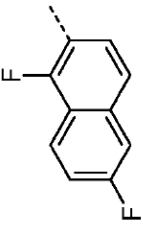
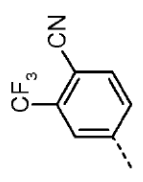
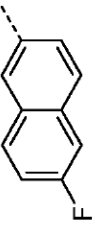
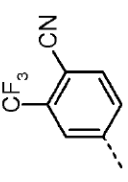
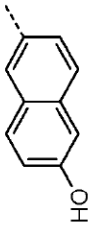
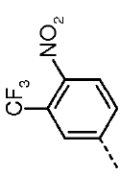
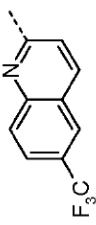
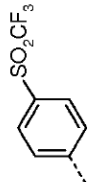
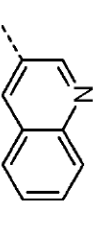
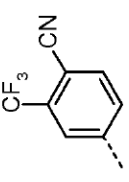
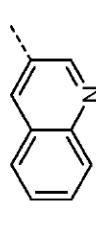
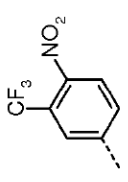
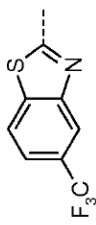
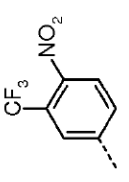
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

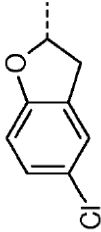
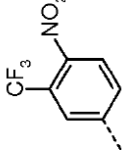
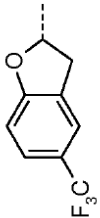
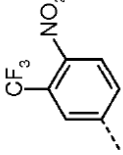
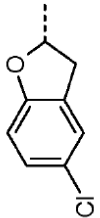
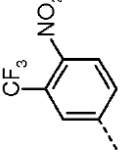
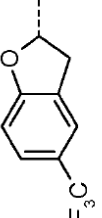
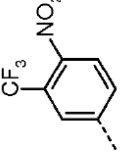
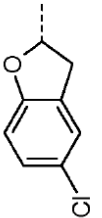
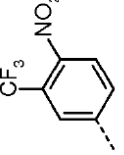
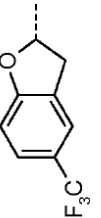
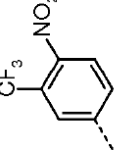
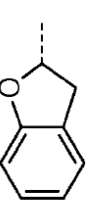
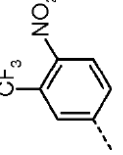
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

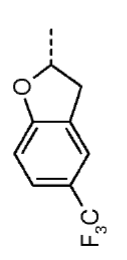

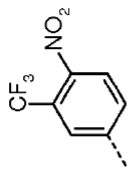
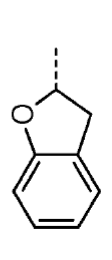
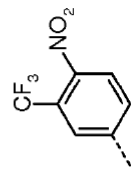
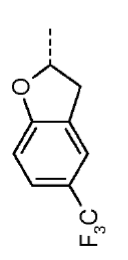
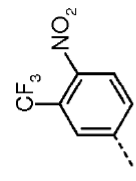
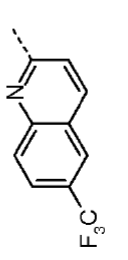
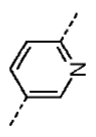
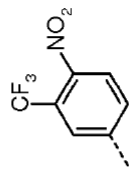
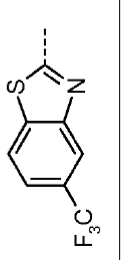
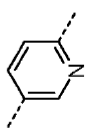
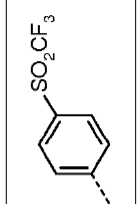
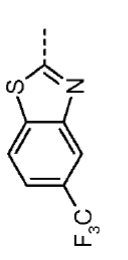
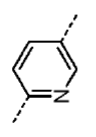
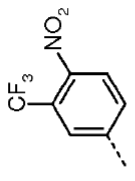
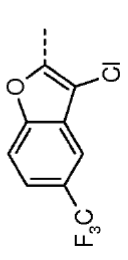
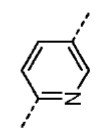
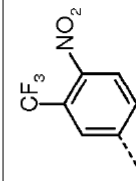
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

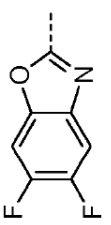
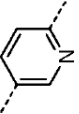
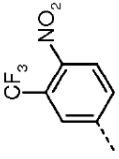
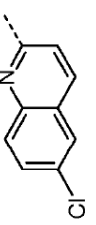
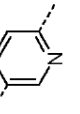
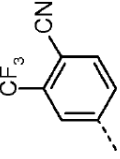
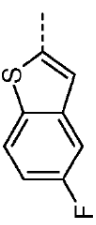
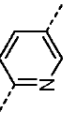
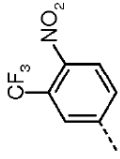
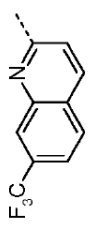
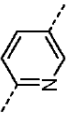
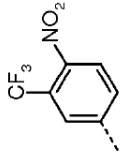
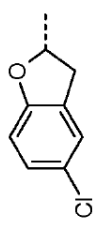
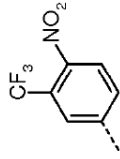
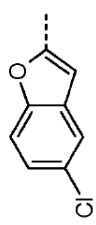
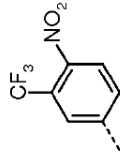
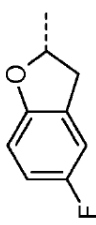
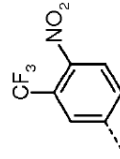
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

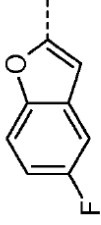
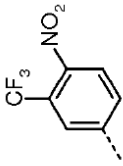
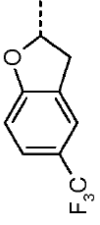
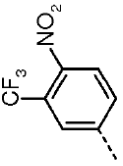
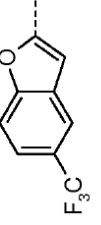
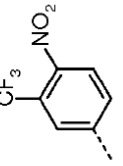
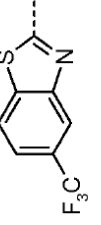
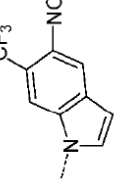
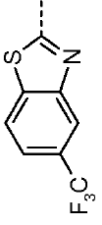
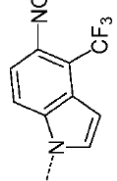
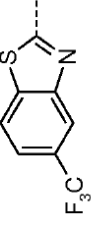
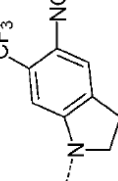
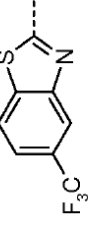
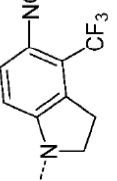
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

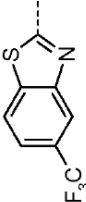
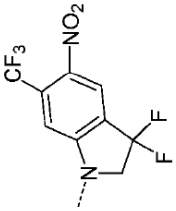
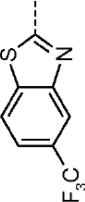
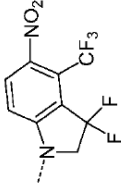
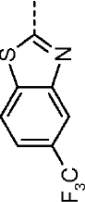
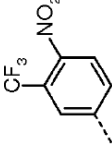
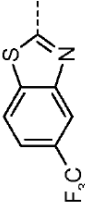
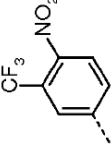
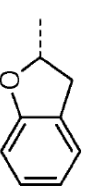
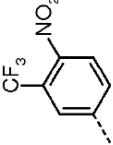
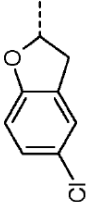
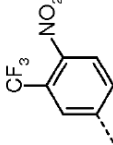
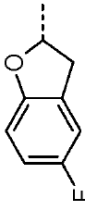
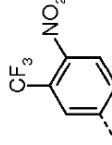
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	F	F	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂	

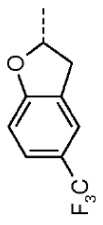
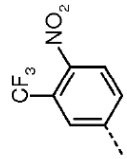
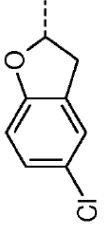
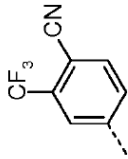
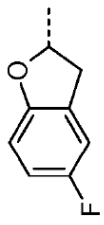
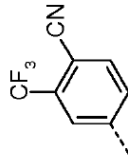
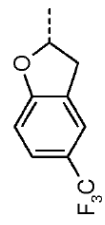
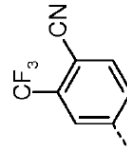
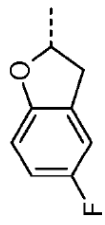
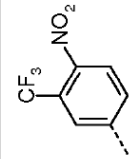
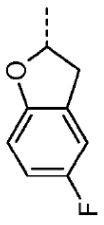
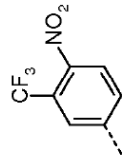

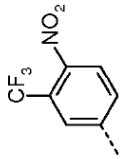
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

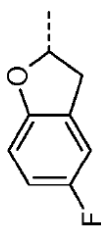
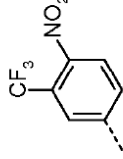
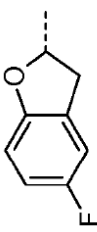
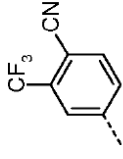
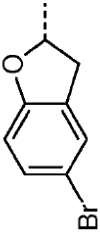
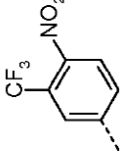
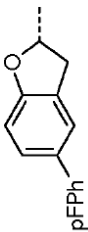
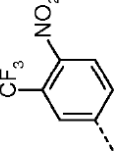
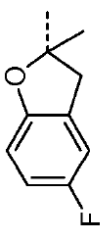
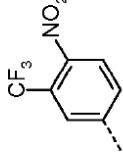
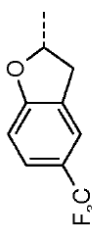
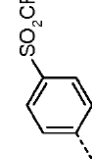
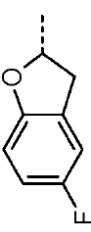
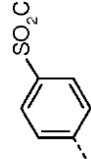
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
	B	L1	O	1	H	H	O		NH	
	B	L1	O	1	H	H	O		NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	

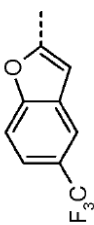
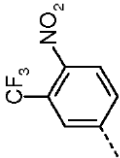
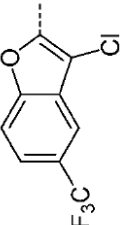
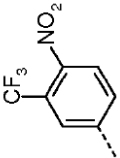
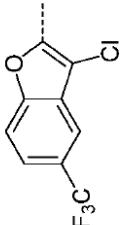
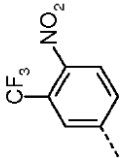
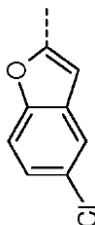
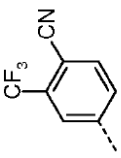
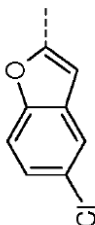
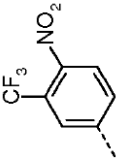
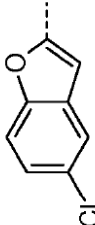
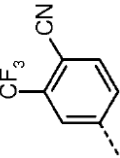
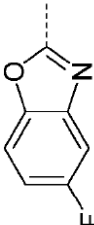
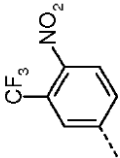
Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-	
	CH ₂	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

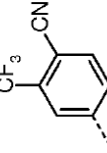
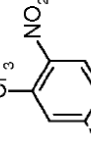
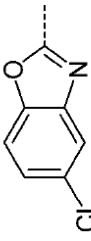
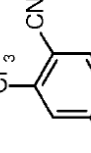
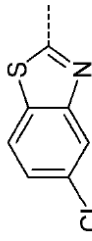
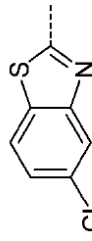
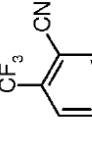
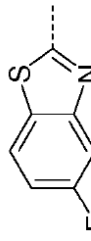
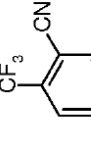
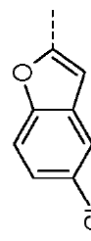
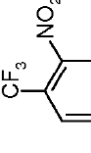
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	

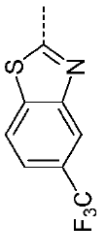
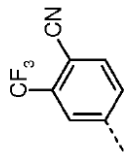
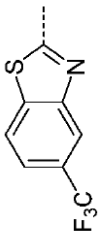
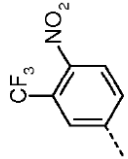
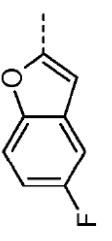
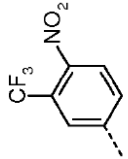
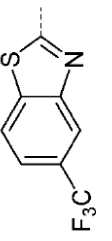
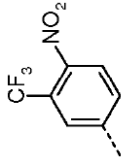
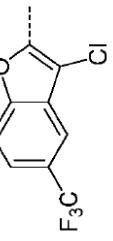
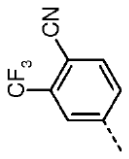
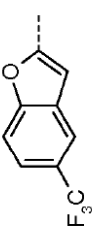
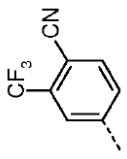
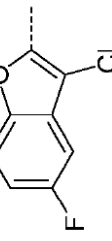
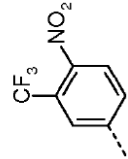
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

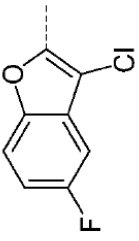
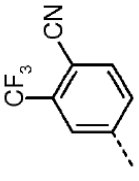
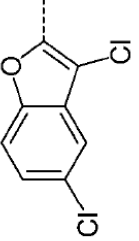
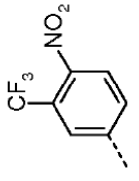
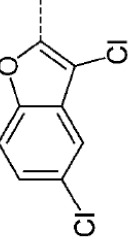
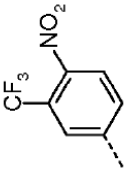
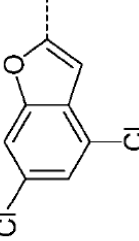
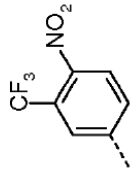
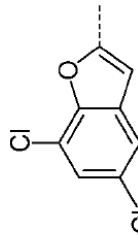
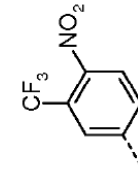
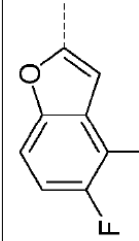
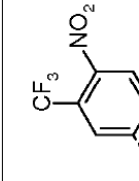
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	- CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

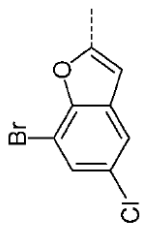
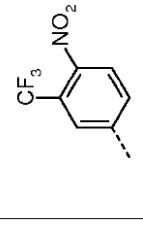
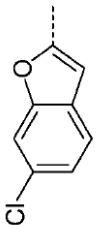
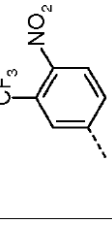
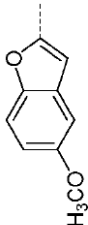
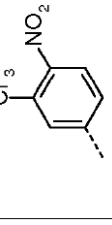
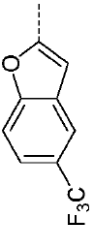
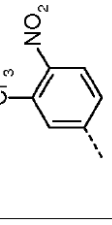
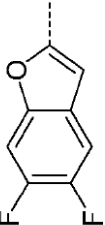
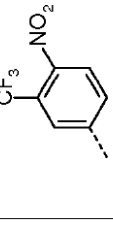
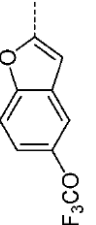
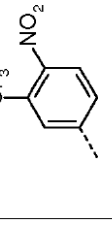
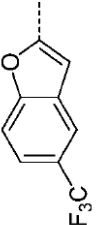
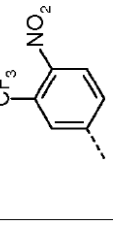
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
		L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
		L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	

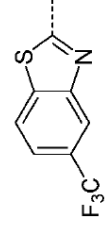
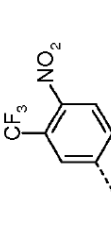
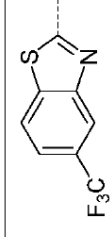
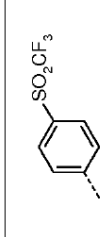
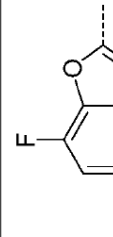
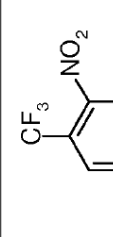
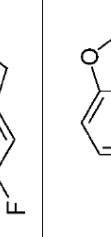
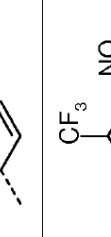
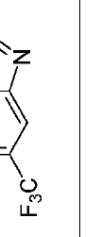
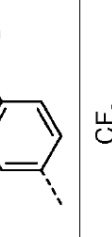
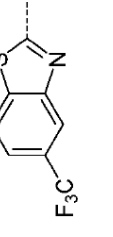
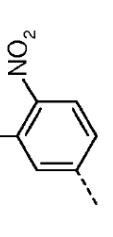
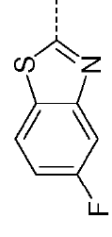
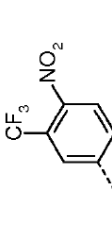
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

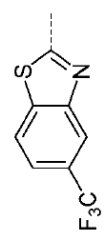
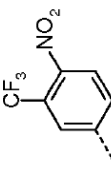
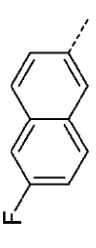
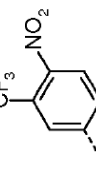
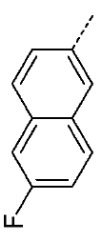
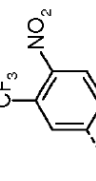
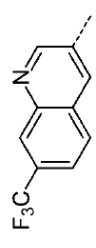
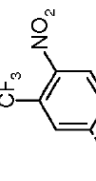
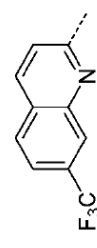
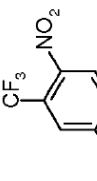
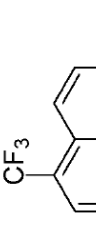
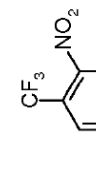
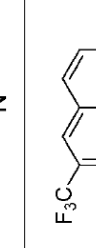
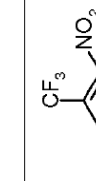
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	H -C- CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

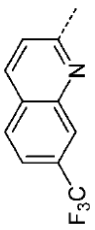
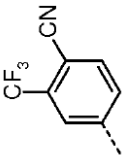
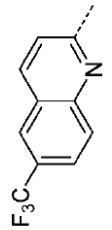
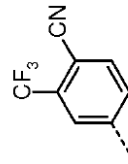
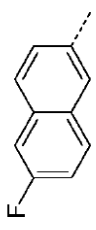
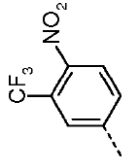
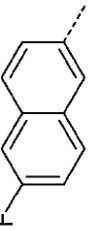
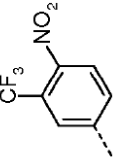
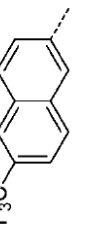
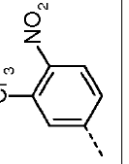
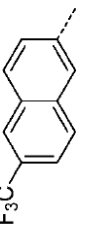
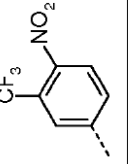
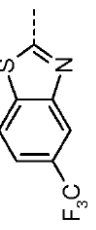
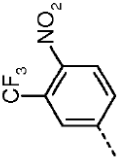
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	H -C- CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₃ -C- CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

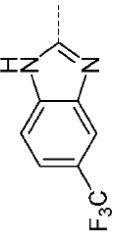
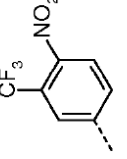
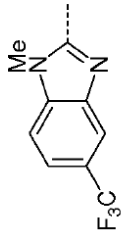
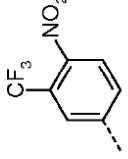
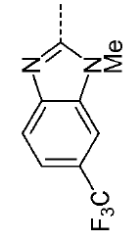
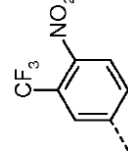
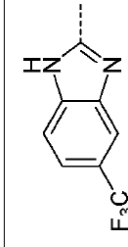
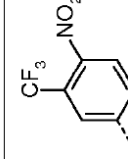
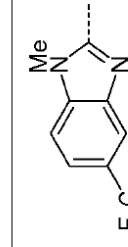
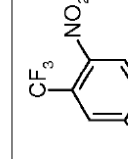
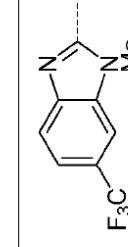
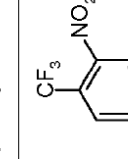
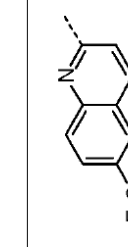
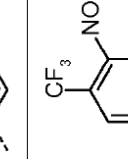
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{H} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	H-C-CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

[0010] Käesolev leiutis käsitleb samuti meetodeid loomadel parasiitnakkuste ravimiseks ja vältimiseks, hõlmates loomale vähemalt ühe leiutise ühendi manustamist. Samuti on

5 käesoleva leiutisega hõlmatud ühendite kasutused loomadel parasiitnakkuste ravimiseks

ja/või vältimiseks ja ühendite kasutamine loomal parasiitnakkuse ravimiseks ja/või vältimiseks ette nähtud medikamendi valmistamiseks.

[0011] Leiutise ühenditega on hõlmatud ühendite ratseemilised segud, spetsiifilised stereoisomeerid ja tautomeersed vormid. Leiutise ühe teise aspekti kohaselt on esitatud
5 leiutise ühendi soola vorm.

[0012] Leiutise ühe teise aspekti kohaselt on esitatud leiutise ühendite tahked vormid, millega on haaratud kristallilised vormid, sealhulgas üksikkristallid, nanokristallid, kaaskristallid, molekulaarsed kompleksid, hüdraadid, anhüdraadid, solvaadid, desolvaadid, klatraadid ja inklusioonkompleksid ja mittekristallilised vormid, sealhulgas
10 mittekristalliline klaas ja mittekristallilised amorfseid vormid.

Avaldatud on need ja teised teostusviisid või need on järgnevalt toodud üksikasjaliku kirjelduse põhjal antud alal asjatundjatele ilmselt läbinähtavad.

LEIUTISE ÜKSİKASJALIK KIRJELDUS

15

[0013] Käesolevas leiutises on esitatud siinjuures kirjeldatud uued ja leiunduslikud anthelmintsed ühendid valemitega (IA-1) ja ühendeid sisaldavad kompositsioonid koos farmatseutiliselt vastuvõetava kandja või lahjendiga. Leiti, et leiutise ühendid on äärmiselt tõhusad siseparasiitide (endoparasiitide) vastu, mis on loomadele kahjulikud.

20 Leiutise teatud teostusviisides võib leiutise ühendeid kasutada ka loomadele kahjulike välisparasiitide (ektoparasiitide) ohjeldamiseks.

[0014] Ühendid võib kombineerida kompositsioonides ka ühe või mitme täiendava aktiivse agensiga, laiendamaks nii endoparasiitide kui ektoparasiitide vastase kaitse ulatust.

25 [0015] Samuti on esitatud meetodid ja ühendite ja kompositsioonide kasutused loomadel parasiitnakkuste ravimiseks ja/või profülaktikaks, hõlmates leiutise ühendi või kompositsiooni efektiivse koguse kasutamist looma.

Määratlused

30

[0016] Kui ei ole näidatud teisiti, siis on siinjuures kasutatud mõistetel antud valdkonna tavapärase tähendused. Valemi (I) muutujate määratlustes nimetatud orgaanilised osised - nagu näiteks väljend "halogeen" - on kollektiivsed väljendid individuaalsete rühmaliikmete individuaalseks loetlemiseks. Eesliitega C_n-C_m on igal üksikjuhul viidatud rühmas süsiniku aatomite võimalikule arvule.

[0017] Siinjuures on väljendiga "loom" hõlmatud kõik imetajad, linnud ja kalad ja samuti ka kõik selgroogsed loomad. Loomadeks, kuid mitte piiravalt on kassid, koerad, kariloomad, kanad, veised, hirved, kitsed, hobused, laamad, sead, lambad ja jakid. Samuti on hõlmatud omaette loom selle kõigis arengujärgkudes, sealhulgas loote- ja feetuseastmed. Mõnes teostusviisis on loom inimesest erinev loom.

[0018] Kui ei ole näidatud teisiti või ei ilmne otseselt kaastekstist, on antud leiutisekirjelduses väljendiga "aktiivne agens" või "aktiivne ingredient" või "terapeutiline agens" viidatud leiutidse anthelmintlikule ühendile.

[0019] Väljendiga "rasvhape" on viidatud 4 kuni 26 süsiniku aatomiga karboksüülhapetele.

[0020] Väljenditega "rasvalkohol" või "pikaahelaline alifaatne alkohol" on viidatud 6 kuni 20 süsiniku aatomit sisaldavatele alifaatsetele alkoholidele.

[0021] Väljendiga "alküül" on viidatud küllastunud hargnemata, hargnenud, tsüklistele, primaarsetele, sekundaarsetele või tertisaarsetele süsivesinikele, sealhulgas need, mis sisaldavad 1 kuni 20 aatomit. Mõnes teostusviisis on alküülrühmadega hõlmatud C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 või C_1-C_4 alküülrühmad. C_1-C_{10} alküülrühmade näideteks on olma piiranguteta metüül, etüül, propüül, 1-metüületüül, butüül, 1-metüülpropüül, 2-metüülpropüül, 1,1-dimetüületüül, pentüül, 1-metüülbutüül, 2-metüülbutüül, 3-metüülbutüül, 2,2-dimetüülpropüül, 1-etüülpropüül, heksüül, 1,1-dimetüülpropüül, 1,2-dimetüülpropüül, 1-metüülpentüül, 2-metüülpentüül, 3-metüülpentüül, 4-metüülpentüül, 1,1-dimetüülbutüül, 1,2-dimetüülbutüül, 1,3-dimetüülbutüül, 2,2-dimetüülbutüül, 2,3-dimetüülbutüül, 3,3-dimetüülbutüül, 1-etüülbutüül, 2-etüülbutüül, 1,1,2-trimetüülpropüül, 1,2,2-trimetüülpropüül, 1-etüül-1-metüülpropüül, 1-etüül-2-metüülpropüül, heptüül, oktüül, 2-etüülheksüül, nonüül ja detsüül ja nende isomeerid. C_1-C_4 -alküül

tähendab näiteks metüüli, etüüli, propüüli, 1-metüületüüli, butüüli, 1-metüülpropüüli, 2-metüülpropüüli või 1,1-dimetüületüüli.

[0022] Väljendiga "karbotsükloal" on viidatud süsinikusisaldusega ringisüsteemidele, sealhulgas siinjuures määratletud "tsükloalküül-" ja "arüül-" rühmad.

5 [0023] Tsükliilised alküülrühmad või "tsükloalküül", mis on hõlmatud alküüliga, sealhulgas need, mis sisaldavad 3 kuni 10 süsiniku aatomit, omades kondenseerunud üksik- või hulgiringe. Mõnes teostusviisis kuuluvad tsükloalküülrühmade hulka C₄-C₇ või C₃-C₄ tsükliilised alküülrühmad. Tsükloalküülrühmade mittepiiravateks näideteks on adamantüül, tsüklopropüül, tsüklobutüül, tsüklopentüül, tsükloheksüül, tsükloheptüül,
10 tsüklooktüül jms.

[0024] Siinjuures kirjeldatud alküülrühmad võivad olla asendamata või asendatud ühe või mitme osisega, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad alküül, alkenüül, alküüül, alkoksü, haloalkoksü, arüül, arüüloksü, arüülalkoksü, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, halogeen, haloalküül, hüdroksüül, hüdroksüalküül, karboksüül, alküülkarbonüül, arüülkarbonüül, alkoksükarbonüül, arüüloksükarbonüül, aminokarbonüül, alküülaminokarbonüül, dialküülaminokarbonüül, atsüül, atsüüloksü, sulfanüül, sulfamöül, amino, alküül või dialküülamino, amido, arüülamino, alkoksü, haloalkoksü, arüüloksü, nitro, tsüano, asido, tiool, imino, sulfoonhape; alküül, haloalküül või arüülsulfaat; alküül, haloalküül või arüül sulfonüül; arüülalküülsulfonüül; alküül, haloalküül või arüülsulfonüül; arüülalküülsulfonüül; alküülhaloalküül või arüültio; arüülalküültio; heteroarüültio, heteroarüülalküültio, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküülsulfonüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküülsulfonüül, alküül-, haloalküül- või arüülester, fosfonüül, fosfinüül, fosforüül, fosfiin, tioester, tioeeter, happehalogeniid, anhüdriid, oksiim, hüdrasiin, karbamaat, fosforhape, fosfaat, fosfonaat või
25 mistahes teine elujõuline funktsionaalne rühm, mis ei inhibeeriks leiutise ühendite bioloogilist aktiivsust, olgu need kas kaitseta või vastavalt vajadusele kaitstud, nagu see on antud alal asjatunajatele teada, näiteks käsiraamatus Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999.

[0025] Selliste väljenditega, nagu "alküül", nagu näiteks "alküülsükloalküül", "tsükloalküülalküül", "alküülamino" või "dialküülamino" on hõlmatud alküülrühm, mis on
30

seotud teise funktsionaalse rühmaga, kus rühm on seotud ühendiga viimatinimetatud rühma kaudu, nagu see on antud alal asjatundjatele arusaadav.

[0026] Väljendiga "alkenüül" on viidatud mõlemale, hargnemata ja hargnenud süsiniku ahelatele, mis sisaldavad vähemalt ühte süsinik-süsinku kaksiksidet. Mõnes teostusviisis võivad alkenüülrühmad sisaldada C₂-C₂₀ alkenüülrühma. Teistes teostusviisides on alkenüüliga hõlmateud C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ või C₂-C₄ alkenüülrühmad. Alkenüüli ühes teostusviisis on kaksiksidemete arv 1-3, alkenüüli ühes teises teostusviisis on kaksiksidemete arv üks kuni kaks. Samuti on hõlmatud teised süsinik-süsiniku kaksiksidemete vahemikud süsinike arvud, seda sõltuvalt alkenüülosise asukohast molekulis. "C₂-C₁₀-alkenüül" rühmad võivad sisaldada ahelas rohkem, kui ühte kaksiksidet. Näideteks on, kuid ilma piiranguteta, etenüül, 1-propenüül, 2-propenüül, 1-metüül-etenüül, 1-butenüül, 2-butenüül, 3-butenüül, 1-metüül-1-propenüül, 2-metüül-1-propenüül, 1-metüül-2-propenüül, 2-metüül-2-propenüül; 1-pentenüül, 2-pentenüül, 3-pentenüül, 4-pentenüül, 1-metüül-1-butenüül, 2-metüül-1-butenüül, 3-metüül-1-butenüül, 1-metüül-2-butenüül, 2-metüül-2-butenüül, 3-metüül-2-butenüül, 1-metüül-3-butenüül, 2-metüül-3-butenüül, 3-metüül-3-butenüül, 1,1-dimetüül-2-propenüül, 1,2-dimetüül-1-propenüül, 1,2-dimetüül-2-propenüül, 1-etüül-1-propenüül, 1-etüül-2-propenüül, 1-heksenüül, 2-heksenüül, 3-heksenüül, 4-heksenüül, 5-heksenüül, 1-metüül-1-pentenüül, 2-metüül-1-pentenüül, 3-metüül-1-pentenüül, 4-metüül-1-pentenüül, 1-metüül-2-pentenüül, 2-metüül-2-pentenüül, 3-metüül-2-pentenüül, 4-metüül-2-pentenüül, 1-metüül-3-pentenüül, 2-metüül-3-pentenüül, 3-metüül-3-pentenüül, 4-metüül-3-pentenüül, 1-metüül-4-pentenüül, 2-metüül-4-pentenüül, 3-metüül-4-pentenüül, 4-metüül-4-pentenüül, 1,1-dimetüül-2-butenüül, 1,1-dimetüül-3-butenüül, 1,2-dimetüül-1-butenüül, 1,2-dimetüül-2-butenüül, 1,2-dimetüül-3-butenüül, 1,3-dimetüül-1-butenüül, 1,3-dimetüül-2-butenüül, 1,3-dimetüül-3-butenüül, 2,2-dimetüül-3-butenüül, 2,3-dimetüül-1-butenüül, 2,3-dimetüül-2-butenüül, 2,3-dimetüül-3-butenüül, 3,3-dimetüül-1-butenüül, 3,3-dimetüül-2-butenüül, 1-etüül-1-butenüül, 1-etüül-2-butenüül, 1-etüül-3-butenüül, 2-etüül-1-butenüül, 2-etüül-2-butenüül, 2-etüül-3-butenüül, 1,1,2-trimetüül-2-propenüül, 1-etüül-1-metüül-2-propenüül, 1-etüül-2-metüül-1-propenüül ja 1-etüül-2-metüül-2-propenüül.

[0027] Väljendiga "alkünüül" on viidatud nii hargnemata kui hargnenud süsiniku ahelatele, mis sisaldavad vähemalt ühte süsinik-süsiniku kolmiksidet. Alkünüüli ühes teostusviisis on kolmiksidemete arv 1-3; alkünüüli ühes teises teostusviisis on kolmiksidemete arv üks või kaks. Mõnes teostusviisis hõlmavad alkünüülrühmad C_2-C_{20} alkünüülrühmi. Teistes teostusviisides võivad alkünüülrühmad hõlmata C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 või C_2-C_4 alkünüülrühmi. Sõltuvalt alkenüülosise asukohast molekulis on ka teised süsinik-süsiniku kolmiksidemete ja süsinike arvud. Siinjuures on näiteks väljendiga " C_2-C_{10} -alkünüül" tähistatud hargnemata või hargnenud küllastumata süsivesinikrühm, milles on 2 kuni 10 süsiniku aatomit ja mis sisaldavad vähemalt ühte kolmiksidet, nagu näiteks etünüül, prop-1-üün-1-üül, prop-2-üün-1-üül, nbut-1-üün-1-üül, n-but-1-üün-3-üül, n-but-1-üün-4-üül, n-but-2-üün-1-üül, n-pent-1-üün-1-üül, n-pent-1-üün-3-üül, n-pent-1-üün-4-üül, npent-1-üün-5-üül, n-pent-2-üün-1-üül, n-pent-2-üün-4-üül, n-pent-2-üün-5-üül, 3-metüülbut-1-üün-3-üül, 3-metüülbut-1-üün-4-üül, n-heks-1-üün-1-üül, n-heks-1-üün-3-üül, n-heks-1-üün-4-üül, n-heks-1-üün-5-üül, n-heks-1-üün-6-üül, n-heks-2-üün-1-üül, n-heks-2-üün-4-üül, n-heks-2-üün-5-üül, n-heks-2-üün-6-üül, n-heks-3-üün-1-üül, n-heks-3-üün-2-üül, 3-metüülpent-1-üün-1-üül, 3-metüülpent-1-üün-3-üül, 3-metüülpent-1-üün-4-üül, 3-metüülpent-1-üün-5-üül, 4-metüülpent-1-üün-1-üül, 4-metüülpent-2-üün-4-üül või 4-metüülpent-2-üün-5-üül jms.

[0028] Väljendiga "haloalküül" on viidatud siinjuures määratletud alküülrühmale, mis on asendatud ühe või mitme halogeeni aatomiga. Näiteks C_1-C_4 -haloalküül hõlmab, kuid mitte piiravalt, klorometüüli, bromometüüli, diklorometüüli, triklorometüüli, fluorometüüli, difluorometüüli, trifluorometüüli, klorofluorometüüli, diklorofluorometüüli, klorodifluorometüüli, 1-kloroetüüli, 1-bromoetüüli, 1-fluoroetüüli, 2-fluoroetüül, 2,2-difluoroetüüli, 2,2,2-trifluoroetüüli, 2-kloro-2-fluoroetüüli, 2-kloro-2,2-difluoroetüüli, 2,2-dikloro-2-fluoroetüüli, 2,2,2-trikloroetüüli, pentafluoroetüüli jms.

[0029] Väljendiga "haloalkenüül" on viidatud siinjuures määratletud alkenüülrühmale, mis on asendatud ühe või mitme halogeeni aatomiga.

[0030] Väljendiga "haloalkünüül" on viidatud siinjuures määratletud alkünüülrühmale, mis on asendatud ühe või mitme halogeeni aatomiga.

[0031] Väljendiga "alkoksü" on viidatud alküül-O-le, kus alküül on nagu eespool määratletud. Samamoodi on väljenditega "alkenüüloksü", "alkünüüloksü", "haloalkoksü", "haloalkenüüloksü", "haloalkünüüloksü", "tsükloalkoksü", "tsükloalkenüüloksü", "halotsükloalkoksü" ja "halotsükloalkenüüloksü" viidatud vastavalt alkenüül-O-, alkünüül-O-, haloalküül-O-, haloalkenüül-O-, haloalkünüül-O-, tsükloalküül-O-, tsükloalkenüül-O-, halotsükloalküül-O- ja halotsükloalkenüül-O- rühmadele, kus alkenüül, alkünüül, haloalküül, haloalkenüül, haloalkünüül, tsükloalküül, tsükloalkenüül, halotsükloalküül ja halotsükloalkenüül on nagu määratletud eespool. C₁-C₆-alkoksü näideteks, kuid ilma piiranguteta, on metoksü, etoksü, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoksü, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoksü, 1-metüülbutoksü, 2-metüülbutoksü, 3-metüülbutoksü, 1,1-dimetüülpropoksü, 1,2-dimetüülpropoksü, 2,2-dimetüül-propoksü, 1-etüülpropoksü, n-heksoksü, 1-metüülpentoksü, 2-metüülpentoksü, 3-metüülpentoksü, 4-metüülpentoksü, 1,1-dimetüülbutoksü, 1,2-dimetüülbutoksü, 1,3-dimetüülbutoksü, 2,2-dimetüülbutoksü, 2,3-dimetüülbutoksü, 3,3-dimetüülbutoksü, 1-etüülbutoksü, 2-etüülbutoksü, 1,1,2-trimetüülpropoksü, 1,2,2-trimetüülpropoksü, 1-etüül-1-metüülpropoksü, 1-etüül-2-metüülpropoksü jms.

[0032] Väljendiga "alküültio" on viidatud alküül-S-le, kus alküül on nagu määratletud eespool. Samamoodi on väljenditega "haloalküültio," "tsükloalküültio," jms viidatud haloalküül-S- ja tsükloalküül-S-le, kus haloalküül ja tsükloalküül on nagu määratletud eespool.

[0033] Väljendiga "halotio" on viidatud (halogeen)₅-S-le, kus halogeen on nagu määratletud eespool. "Halotio" näiteks pn F5S- rühm.

[0034] Väljendiga "alküülsulfinüül" on viidatud alküül-S(O)-le, kus alküül on nagu määratletud eespool. Samamoodi on väljendiga "haloalküülsulfinüül" on viidatud haloalküül-S(O)-le, kus haloalküül on nagu määratletud eespool.

[0035] Väljendiga "alküülsulfonüül" on viidatud alküül-S(O)₂-le, kus alküül on nagu määratletud eespool. Samamoodi on väljendiga "haloalküülsulfonüül" viidatud haloalküül-S(O)₂-le, kus haloalküül on nagu määratletud eespool.

[0036] Väljenditega "alküülamino" ja "dialküülamino" on viidatud alküül-NH-le ja (alküül)₂N-le, kus alküül on nagu määratletud eespool. Samamoodi on väljendiga "haloalküülamino" viidatud haloalküül-NH-le, kus haloalküül on nagu määratletud eespool.

5 [0037] Väljenditega "alküülkarbonüül", "alkoksükarbonüül", "alküülaminokarbonüül" ja "dialküülaminokarbonüül" on viidatud alküül-C(O)-, alkoksü-C(O)-, alküülamino-C(O)- ja dialküülamino-C(O)-le, kus alküül, alkoksü, alküülamino ja dialküülamino on nagu määratletud eespool. Samamoodi on väljenditega "haloalküülkarbonüül", "haloalkoksükarbonüül", "haloalküülaminokarbonüül" ja "dihaloalküülaminokarbonüül"

10 viidatud haloalküül-C(O)-, haloalkoksü-C(O)-, haloalküülamino-C(O)- ja dihaloalküülamino-C(O)- rühmadele, kus haloalküül, haloalkoksü, haloalküülamino ja dihaloalküülamino on nagu määratletud eespool.

[0038] Väljendiga "arüül" on viidatud 6 kuni 14 süsiniku aatomiga ühevalentsele aromaatsesele karbotsükliilisele rühmale, mis sisaldab ühte ringi või mitut kondenseerunud

15 ringi. Mõnes teostusviisis on arüülrühmadeks C₆-C₁₀ arüülrühmad. Arüülrühmade näideteks on ilma piiranguteta fenüül, bifenüül, naftüül, tetrahüdronaftüül, fenüültsüklopropüül, bifenüleen, fluoreen, antratseen, atsenaftaleen, fenantreen ja indanüül. Bitsükliiliste arüülrühmade näideteks on naftüül ja indanüül. Arüülrühmad võivad olla asendamata või asendatud ühe või mitme osisega, mis on valitud hulgast, kuhu

20 kuuluvad halogeen, tsüano, nitro, hüdroksü, merkpto, amino, alküül, alkenüül, alkünüül, tsükloalküül, tsükloalkenüül, haloalküül, haloalkenüül, haloalkünüül, halotsükloalküül, halotsükloalkenüül, alkoksü, alkenüüloksü, alkünüüloksü, haloalkoksü, haloalkenüüloksü, haloalkünüüloksü, tsükloalkoksü, tsükloalkenüüloksü, halotsükloalkoksü, halotsükloalkenüüloksü, alküültio, haloalküültio, tsükloalküültio, halotsükloalküültio, alküülsulfinüül, alkenüülsulfinüül, alkünüülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, haloalkenüülsulfinüül, haloalkünüülsulfinüül, alküülsulfonüül, alkenüülsulfonüül, alkünüülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, haloalkenüülsulfonüül, haloalkünüülsulfonüül, alküülsulfonüül, alkenüülsulfonüül, alkünüülsulfonüül, di(alküül)amino, di(alkenüül)amino, di(alkünüül)amino, or trialküülsilüül.

[0039] Väljendiga "aralküül" või "arüülalküül" on viidatud arüülrühmale, mis on seotud vanemühendiga diradikaalalküleensilla, $(-CH_2-)_n$ kaudu, kus n on 1-12 ja "arüül" on nagu määratletud eespool.

[0040] Väljendiga "heteroarüül" on viidatud 1 kuni 15 süsiniku aatomiga, eelistatult 1 kuni 10 süsiniku aatomiga ühevalentssele aromaatssele rühmale, mis sisaldab ringis ühte või mitut hapniku, lämmastiku ja väävli heteroaatomit, eelistatult 1 kuni 4 heteroaatomit või 1 kuni 3 heteroaatomit. Lämmastiku ja väävli heteroaatomid võivad olla valikuliselt oksüdeeritud. Sellised heteroarüülrühmad võivad sisaldada ühteainust ringi (näiteks püridüül või furüül) või mitut kondenseerunud ringi eeldusel, et ühenduspunkt on läbi heteroarüül ringi aatomi. Eelistatud heteroarüülid on püridüül, püridasinüül, pürimidinüül, pürasinüül, triasinüül, pürrolüül, indolüül, kinolinüül, isokinolinüül, kinasolinüül, kinoksalinüül, tiofenüül, pürrolüül, imidasolüül, oksasolüül, isoksasolüül, isotiasolüül, pürasolüül, bensofuranüül, dihidrobensofuranüül ja bensotiofenüül. Heteroarüüli ringid võivad olla asendamata või siinjuures arüüli korral kirjeldatud ühe või mitme osisega asendatud.

[0041] Väljendiga "heterotsükliül", "heterotsükliiline" või "heterotsüklo" on viidatud täielikult küllastunud või küllastumata tsükliilistele rühmadele, näiteks 3 kuni 8 liikmelistele monotsükliilistele või 4 kuni 7 liikmelistele monotsükliilistele, 7 kuni 11 liikmelistele bitsükliilistele või 10 kuni 15 liikmelistele tritsükliilistele ringisüsteemidele, mis sisaldavad ringis ühte või mitut hapniku, väävli või lämmastiku heteroaatomit, eelistatult 1 kuni 4 või 1 kuni 3 heteroaatomit. Lämmastiku ja väävli heteroaatomid võivad olla valikuliselt oksüdeeritud ja lämmastiku heteroaatomid võivad olla valikuliselt kvaterneeritud. Heterotsükliiline rühm võib olla seotud ringi või ringisüsteemi suvalise heteroaatomi või süsiniku aatomi juures ja võib olla asendamata või eespool seoses arüülrühmadega kirjeldatud ühe või mitme asendajaga asendatud.

[0042] Monotsükliiliste heterotsükliiliste rühmade näideteks on ilma piiranguteta pürrolidinüül, pürrolüül, pürasolüül, oksetanüül, pürasolinüül, imidasolüül, imidasolinüül, imidasolidinüül, oksasolüül, oksasolidinüül, isoksasolinüül, isoksasolüül, tiasolüül, tiadasolüül, tiasolidinüül, isotiasolüül, isotiasolidinüül, furüül, tetrahüdrofuranüül, tienüül, oksadasolüül, piperidinüül, piperasinüül, 2-oksopiperasinüül, 2-

oksopiperidinüül, 2-oksopürrolidinüül, 2-oksoasepinüül, asepinüül, 4-piperidonüül, pyridinüül, pürasinüül, pürimidinüül, püridasinüül, tetrahüdopüranüül, morfolinüül, tiamorfolinüül, thiamorfolinüülsulfoksiid, tiamorfolinüülsulfoon, 1,3-dioksolaan ja tetrahüdro-1,1-dioksotienüül, triasolüül, triasinüül, jms.

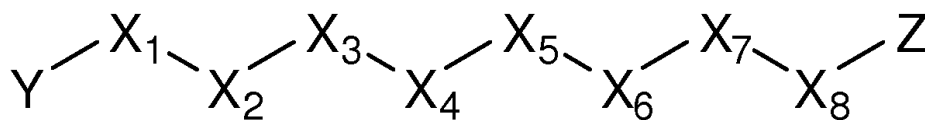
- 5 **[0043]** Bitsükliliste heterotsükliliste rühmade näideteks on ilma piiranguteta indolüül, isoindolüül, besotiasolüül, bensoksasolüül, bens[d]isoksasolüül, bensotriasolüül, bensodioksolüül, bensotienüül, kinuklidinüül, kinasolinüül, kinoksalinüül, kinolinüül, isokinolinüül, bensimidiasolüül, bensopüranüül, indolisinüül, bensofuranüül, dihydro-
- 10 bensofuranüül, kromonüül, kumarinüül, kinnolinüül, indasolüül, pürrolopüridüül, ftalasinüül, 1,2,3-bensotriasinüül, 1,2,4-bensotriasinüül, furopüridinüül (nagu näiteks furo[2,3-c]püridinüül, furo[3,2-b]püridinüül) või furo[2,3-b]püridinüül), dihydro-
- isoidolüül, dihydrokinasolinüül (nagu näiteks 3,4-dihüdro-4-okso-kinasolinüül), tetra-
- hüdrokinolinüül, tetrahüdroisokinolinüül, jms.

- [0044]** Tritsükliliste heterotsükliliste ühendite näideteks on karbasolüül, bensidolüül,
- 15 fenantrolinüül, akridinüül, fenantridinüül, ksantenüül, jms. "Halogeen" tähendab fluori, kloori, broomi ja joodi aatomeid. Tähisega "halo" (näiteks väljendis "haloalküül") on viidatud asenduste kõigile astmetele alates üksikasendusest kuni perhalo-asenduseni (näiteks metüüliga asendusele, nagu klorometüül (-CH₂Cl), diklorometüül (-CHCl₂), triklorometüül (-CCl₃)).

20

Anthelmintsed ühendid

- [0045]** Leiutise esimese aspekti kohaselt on esitatud anthelmintne ühend valemiga (I)



(I)

25 kus:

Y ja Z on sõltumatult bitsükliline karbotsükliline või bitsükliline heterotsükliline rühm, mis on asendatud valikuliselt ühe või mitme rühmaga, mis on valitud hulgast,

kuhu kuuluvad halogeen, nitro, tsüano, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküülkarbonüül, haloalküülkarbonüül, alkoksükarbonüül, haloalkoksükarbonüül, aminokarbonüül, alküül- või dialküülaminokarbonüül, alküültio, halotio, haloalküültio, alküülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, alküülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, arüül, arüüloksü, arüülalkoksü, arüültio, arüülalküültio, arüülsulfinüül, arüülsulfonüül, arüülalküül-sulfinüül, arüülalküülsulfonüül, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, heteroarüültio, heteroarüülsulfinüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküültio, heteroarüülalküülsulfinüül või heteroarüülalküülsulfonüül; või

5

10 Y või Z hulgast üks on bitsükliline karbotsükliline või bitsükliline heterotsükliline rühm, mis on asendatud valikuliselt ühe või mitme rühmaga, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, nitro, tsüano, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküülkarbonüül, haloalküülkarbonüül, alkoksükarbonüül, haloalkoksükarbonüül, aminokarbonüül, alküül- või dialküülaminokarbonüül, alküültio, halotio, haloalküültio, alküülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, alküülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, arüül, arüüloksü, arüül-alkoksü, arüültio, arüülalküültio, arüülsulfinüül, arüülsulfonüül, arüülalküülsulfinüül, arüülalküülsulfonüül, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, heteroarüültio, heteroarüülsulfinüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküültio, heteroarüülalküül-

15

20 sulfonüül või heteroarüülalküülsulfonüül; ja Y või Z hulgast teine on alküül, alkenüül, alkünüül, tsükloalküül, fenüül, heterotsükliül või heteroarüül; kusjuures alküül, alkenüül, alkünüül, tsükloalküül, fenüül, heterotsükliül ja heteroarüül on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, nitro, tsüano, alküül, haloalküül, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino,

25

30 alküül- või dialküülamino, aminoalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküülkarbonüül, haloalküülkarbonüül, alkoksükarbonüül, haloalkoksükarbonüül, aminokarbonüül, alküül- või dialküülaminokarbonüül, alküültio, halotio, haloalküültio, alküülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, alküülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, arüül, arüüloksü, arüülalkoksü, arüültio, arüülalküültio, arüülsulfinüül, arüülsulfonüül, arüülalküülsulfinüül, arüülalküülsulfonüül, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, heteroarüültio,

heteroarüülsulfinüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküültio, heteroarüülalküülsulfinüül ja heteroarüülalküülsulfonüül;

X_1 on side, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -NH-, -S-, -S(O), -S(O)₂-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-,
 -NHSO₂-, -SO₂NH-, -(CH₂)_n-, kus n on 1 kuni 3, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-,
 5 -CH₂-O-, -NHCH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-
 CH₂- või -CH₂-S(O)₂-, kus iga NH-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH-,
 (CH₂)_n, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-,
 -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂- ja -CH₂-S(O)₂- on asendatud valikuli-
 10 selt okso (=O) või ühe või mitme halogeen-, tsüano-, hüdroksü-, hüdroksüalküül-,
 amino-, alküülamino-, dialküülamino-, aminoalküül-, alküül-, haloalküül-, tsükloalküül-
 või arüülrühmaga;

X_2 on siduja, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad C₁-C₈-alküüleerühm, C₂-C₈-
 alkenüüleerühm, C₂-C₈-alkünüüleerühm, 3-8 liikmeline karbotsüklüüleerühm- ja 3-8
 liikmeline heterotsüklüüleerühm, kusjuures 3-8 liikmeline heterotsüklüüleerühm
 15 sisaldab ühte kuni nelja lämmastiku, hapniku või väävli aatomit ja kusjuures üks kuni
 kolm süsiniku aatomit C₁-C₈-alküüleerühmas, C₂-C₈-alkenüüleerühmas ja C₂-C₈-
 alkünüüleerühmas võivad olla lämmastiku, hapniku või väävli aatomiga asendatud; ja
 kusjuures C₁-C₈-alküüleerühm, C₂-C₈-alkenüüleerühm, C₂-C₈-alkünüüleerühm, 3-8
 liikmeline karbotsüklüüleerühm- ja 3-8 liikmeline heterotsüklüüleerühm on asendatud
 20 valikuliselt sõltumatult ühe või mitme asendajaga, mis on valitud hulgast, kuhu
 kuuluvad halogeen, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküültio, haloalküültio,
 hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül ja okso
 (=O);

X_3 on diradikaalrühm, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad side, -(CH₂)_n-, kus n on 1
 25 kuni 3, -O-, -C(S)-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- ja oksetaanrühm (4 liikmeline ring, sisalda-
 des ühte hapnikku), kusjuures X_2 ja X_4 võivad olla seotud oksetaanrühma suvalise
 süsiniku aatomiga; ja kusjuures -(CH₂)_n- rühmas iga -CH₂- on asendatud valikuliselt ühe
 või kahe asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen,
 hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül,

haloalküül, alkenüül, haloalkenüül, alkünüül, haloalkünüül, karbotsükliül ja halo-karbotsükliül;

X_4 on side, $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 kuni 3, karbotsükliüleen või heterotsükliüleen, kusjuures $-CH_2-$, karbotsükliüleen- ja heterotsükliüleenrühmad on asendatud valikuliselt ühe või
5 mitme asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkenüül, haloalkenüül, alkünüül, haloalkünüül, karbotsükliül ja halo-karbotsükliül või

X_5 puudub või on side, $-(CH_2)_n$, kus n on 1 kuni 3, karbotsükliüleen või heterotsükliüleen, kus $-(CH_2)_n$ rühmas iga $-CH_2-$, karbotsükliüleen- ja heterotsükliüleenrühmad on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkenüül, haloalkenüül, alkünüül, haloalkünüül, karbotsükliül ja halokarbotsükliül;

X_6 on $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 kuni 3, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-C(S)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(S)-$, kusjuures $-(CH_2)_n-$ rühmas iga $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-C(S)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(S)-$ on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkenüül, haloalkenüül, alkünüül, haloalkünüül, karbotsükliül, halo-karbotsükliül, karbotsükliülalküül ja halokarbotsükliülalküül;

X_7 on side, $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 kuni 3, alkenüleen, alkünüleen, karbotsükliüleen või heterotsükliüleen, kusjuures $-(CH_2)_n-$ rühmas iga CH_2 , alkenüleen, alkünüleen, karbotsükliüleen ja heterotsükliüleen on asendatud valikuliselt ühe või mitme halogeen-,
25 hüdroksü-, hüdroksüalküül-, alküül-, haloalküül-, alkoksü-, haloalkoksü-, amino-, alküülamino-, dialküülamino- või aminoalküülrühmaga; ja

X_8 on side, $-(CH_2)_n$, kus n on 1 kuni 3, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)-$, $-S(O)-NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH$ või $-NH-$, kusjuures $-(CH_2)_n-$ rühmas iga CH_2 , $-NHS(O)-$, $-S(O)-NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ või $-NH-$ on asendatud valikuliselt
30 sõltumatult ühe või mitme asendajaga, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad halogeen,

hüdrosü, amino, alküülamino, dialküülamino, hüdrosüalküül, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkenüül, haloalkenüül, alkünüül, haloalkünüül, alkoksüalküül, karbotsük-
lüül, halokarbotsüklüül, karbotsüklüülalküül ja halokarbotsüklüülalküül.

[0046] Käesoleva leiutise ühes teostusviisis on Y või Z hulgasvt vähemalt üks
5 bitsüklilise karbotsüklilise rühmaga valikuliselt asendatud. Ühes teises teostusviisis on
Y või Z hulgast vähemalt üks asendatud valikuliselt bitsüklilise aromaatse
karbotsüklilise rühmaga. Veel ühes teises teostusviisis on Y või Z hulgast vähemalt üks
asendatud valikuliselt mittearomaatse bitsüklilise karbotsüklilise rühmaga. Veel ühes
teises teostusviisis on Y või Z hulgast vähemalt üks asendatud valikuliselt naftüüli,
10 tetrahüdronaftüüli või indanüüliga.

[0047] Käesoleva leiutise ühes teostusviisis on Y või Z hulgast vähemalt üks
bitsükliline heterotsükliline rühm. Ühes teises teostusviisis on Y või Z hulgast vähemalt
üks bitsüklilise heteroarüülrühmag valikuliselt asendatud. Veel ühes teises teostusviisis
on Y või Z hulgast vähemalt üks indolüüli, besotiasolüüli, bensoksasolüüli, benso-
15 dioksolüüli, bensotienüüli, kinuklidinüüli, kinolinüüli, tetrahüdrokinolinüüli, isokino-
linüüli, tetrahüdroisokinolinüüli, bensimidazolüüli, bensopüranüüli, indolisinüüli,
bensofuranüüli, dihydrobensofuranüüli, kromonüüli, kumarinüüli, bensopüranüüli,
kinnolinüüli, kinoksalinüüli, indasolüüli, pürrolopüridinüüli, furopüridinüüli (nagu näi-
teks furo[2,3-c]püridinüüli, furo[3,2-b]püridinüüli] või furo[2,3-b]püridinüüli),
20 dihydroisindolüüli või dihydrokinasolinüülig (nagu näiteks 3,4-dihydro-4-okso-
kinasolinüülig) valikuliselt asendatud.

[0048] Käesoleva leiutise ühes teostusviisis X_1 on side, -C(O)-, -CH₂-, -CH₂CH₂-,
-C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O), -OCH₂-, -CH₂-O-, -NHCH₂- või -CH₂-NH-, kus iga -CH₂-,
-CH₂CH₂-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NHCH₂-, -CH₂-NH- on ühe või
25 mitme halogeeni, alküül-, haloalküüli- või tsükloalküül- rühmaga valikuliselt asendatud.

[0049] Käesoleva leiutise ühes teises teostusviisis X_1 on -NH-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-,
-NHSO₂- või -SO₂NH-.

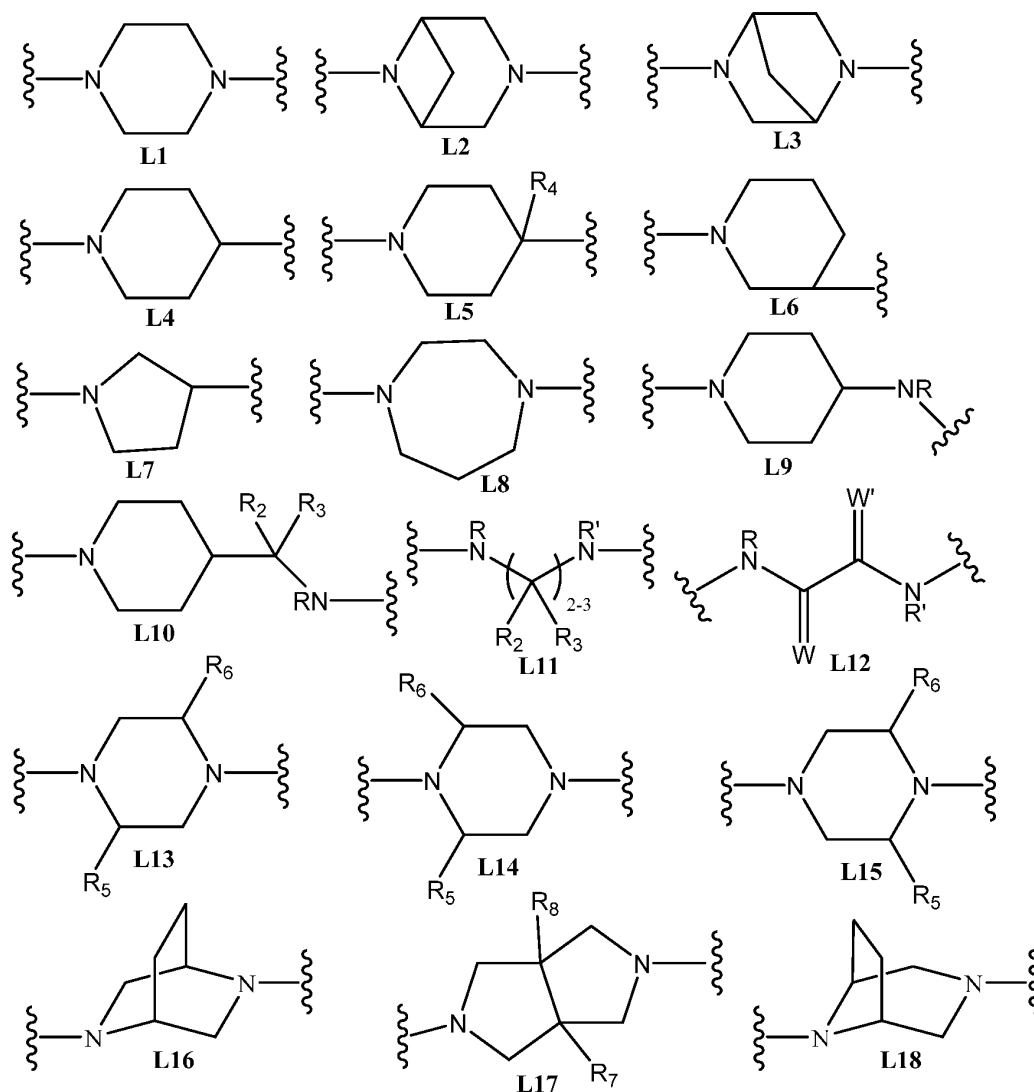
[0050] Käesoleva leiutise ühes teises teostusviisis X_1 on side, -CH₂- või -CH₂CH₂-, kus
iga -CH₂- või -CH₂CH₂- on ühe või mitme halogeeni, alküül- või haloalküülrühmaga
30 valikuliselt asendatud.

- [0051]** Käesoleva leiutise ühes teostusviisis X_2 on C_1 - C_8 -alküleenrühm, 3-8 liikmeline karbotsüklüleen- või 3-8 liikmeline heterotsüklüleenrühm, mis sisaldab ühte kuni nelja lämmastiku, hapniku või väävli aatomit, kusjuures üks või mitu süsiniku aatomit C_1 - C_8 -alküleenrühmas võivad olla lämmastiku, hapniku või väävli aatomiga asendatud; ja
- 5 kusjuures C_1 - C_8 -alküleenrühm, 3-8 liikmeline karbotsüklüleen- ja 3-8 liikmeline heterotsüklüleenrühm on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud sõltumatult hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül ja okso (=O).
- 10 **[0052]** Käesoleva leiutise ühes eelistatud teostusviisis X_2 on $-C(=O)-$ või C_1 - C_3 -alküleeniga valikuliselt asendatud.
- [0053]** Käesoleva leiutise ühes teises teostusviisis X_2 sisaldab 3 kuni 6 aatomiga ahelat (näiteks atsükliilist ahelat või ringi osa), mis sildab X_1 X_3 -ga, kusjuures ahela aatomitest 1 või 2 on vesinik. Käesoleva leiutise selles teostusviisis on lämmastiku aatomid X_2 -s
- 15 seotud tüüpiliselt X_1 ja/või X_3 -ga.
- [0054]** Käesoleva leiutise veel ühes teises teostusviisis X_2 sisaldab 3 kuni 6 aatomist koosuvat ahelat (näiteks atsükliilist ahelat või ringi osa), mis sildab X_1 X_3 -ga, kusjuures 1 või 2 ahela aatomit on vesinik ja kusjuures üks või mitu alküleenrühma ahelas on oksoga (=O) asendatud.
- 20 **[0055]** Käesoleva leiutise ühes teises teostusviisis X_2 on 3-8 liikmeline heterotsüklüleenrühm, mis sisaldab vähemalt ühte lämmastiku aatomit. Veel ühes teises teostusviisis X_2 on heterotsüklüleenrühm, mis sisaldab vähemalt kahte lämmastiku aatomit. Veel ühes teises teostusviisis X_2 on 5- või 6-liikmeline heterotsüklüleenrühm, mis sisaldab ühte või kahte lämmastiku aatomit.
- 25 **[0056]** Käesoleva leiutise teatud eelistatud teostusviisides X_2 ja/või X_7 on üks alljärgnevas tabelis 1 toodud sidujate L kuni L18 hulgast, kusjuures muutujad R ja R' on igaüks sõltumatult vesinik, alküül, haloalküül või arüülalküül; R_2 ja R_3 on sõltumatult vesinik, halogeen, tsüano, alküül, haloalküül või karbotsüklüül; R_4 on H, OH, halogeen või C_{1-3} alküül; R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 on sõltumatult vesinik, C_{1-3} alküül või C_{1-3} haloalküül; W ja W'
- 30 on igaüks sõltumatult O või S; ja tabelis iga siduja L1 kuni L18 võib olla asendatud ühe

või mitme halogeeni, tsüano, C₁-C₆ alküüli, hüdroksü, tioli, C₁-C₆ alkoksü, okso või tiokarbonüüliga.

Tabel 1: X₂ ja X₇ sidujate näited

Table 1: Examples of X₂ and X₇ Linkers



5

[0057] Arusaadav on, et tabelis 1 toodud X₂ ja X₇ sidujad võib sidujarühmas suvalise aatomi juures siduda X₁ ja/või X₃ või X₆ ja/või X₈-ga. Tüüpiliselt, kui X₂ ja/või X₇ siduja sisaldab ühte või mitut lämmastiku aatomit, siis on lämmastiku aatom(id) seotud X₁ ja/või X₃ või X₆ ja/või X₇-ga.

10

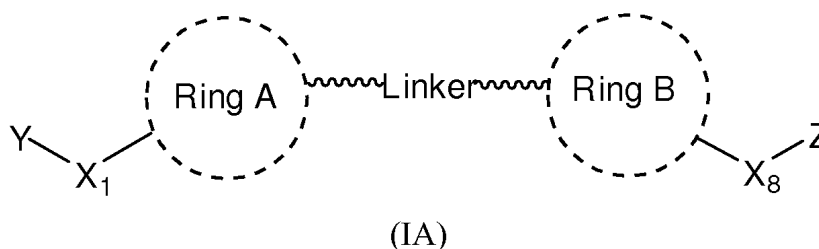
[0058] Käesoleva leiutise ühes teostusviisis X₂ ja/või X₇ on L1. Käesoleva leiutise ühes teises eelistatud teostusviisis X₂ ja/või X₇ on L2. Käesoleva leiutise veel ühes teises

- teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L11 või L12. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L 13 või L14. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L13, kusjuures R_6 ja R_7 rühmad on üksteisega *trans*-seoses. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L13, kusjuures R_6 ja R_7 rühmad on üksteisega *cis*-seoses. Ühes teises teostusviisis X_2 ja/või
- 5 X_7 on L14, kusjuures R_6 ja R_7 rühmad on üksteisega *trans*-seoses. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L14, kusjuures R_6 ja R_7 on üksteisega *cis*-seoses. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L15, kusjuures R_6 ja R_7 on üksteisega *trans*-seoses. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L15, kusjuures R_6 ja R_7 on üksteisega *cis*-seoses. Veel ühes teises teostusviisis X_2 ja/või X_7 on L16, L17 või L18.
- 10 **[0059]** Käesoleva leiutise teatud teostusviisides X_3 on side, $-(CH_2)_n$, kus n on 1 kuni 3, $-C(S)-$ või $-C(O)-$, kus iga süsiniku aatom $-(CH_2)_n$ rühmas on asendatud valikuliselt ühe või kahe asendajaga, mis on valitud sõltumatult halogeeni, alküüli või haloalküüli hulgast. Käesoleva leiutise ühes eelistatud teostusviisis X_3 on $-C(O)-$. Käesoleva leiutise ühes eelistatud teostusviisis X_3 on $-CH_2CH_2-$ või $-CH_2CH_2CH_2-$, kus iga süsiniku aatom
- 15 võib olla ühe või kahe metüülrühmaga asendatud. Käesoleva leiutise veel ühes teises teostusviisis X_3 on oksetaanrühm.
- [0060]** Käesoleva leiutise ühes teostusviisis X_4 on side. Ühes teises teostusviisis X_4 on $-(CH_2)_n-$ kus n on 1 või 2, kusjuures iga $-CH_2-$ on asendatud valikuliselt sõltumatult ühe või kahe asendajaga, mis on valitud halogeeni, alküüli, haloalküüli ja karbotsükluüli
- 20 hulgast.
- [0061]** Käesoleva leiutise ühes teises teostusviisis X_5 on side või $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 või 2 ja kusjuures $-(CH_2)_n$ rühmas iga $-CH_2-$ on asendatud valikuliselt sõltumatult ühe või kahe halogeeni, alküül-, haloalküül- või karbotsükluülrühmaga.
- [0062]** Käesoleva leiutise veel ühes teises valemis (I) teostusviisis X_6 on $-(CH_2)_n$, kus n
- 25 on 1 või 2, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ või $-NH-$, kus $-(CH_2)_n$ rühmas iga $-CH_2-$ või NH on asendatud valikuliselt sõltumatult ühe või kahe asendajaga, mis on valitud halogeeni, alküül-, haloalküül- ja karbotsükluülrühma hulgast. Käesoleva leiutise ühes eelistatud teostusviisis X_6 on CH_2 . Käesoleva leiutise ühes teises eelistatud teostusviisis X_6 on $-O-$.

[0063] Käesoleva leiutise ühes teises valemis (I) teostusviisis X_7 on side, $-(CH_2)_n$, kus n on 1 kuni 3, karbotsüklüleen või heterotsüklüleen, kusjuures $-(CH_2)_n$ -rühmas iga $-CH_2-$ karbotsüklüleen ja heterotsüklüleen on asendatud valikuliselt ühe või mitme halogeeni, alküüli, haloalküüli, hüdroksü, hüdroksüalküüli, alkoksü, haloalkoksü, amino, 5 alküülamino või dialküülamino või aminoalküüliga. Ühes teises teostusviisis X_7 on 5- või 6-liikmeline karbotsüklüleenrühm, nagu näiteks tsükloheksüleen või tsüklopentüleen. Veel ühes teises teostusviisis X_7 on fenüleenrühm.

[0064] Käesoleva leiutise veel ühes teises valemis (I) teostusviisis X_8 puudub või on side, $-(CH_2)_n$, kus n on 1 kuni 3, $-O-$, $-C(O)-$ või $-NH-$, kusjuures $-(CH_2)_n$ -rühmas iga 10 $-CH_2-$ ja $-NH-$ on asendatud valikuliselt sõltumatult ühe või kahe asendajaga, mis on valitud halogeeni, alküüli ja haloalküüli hulgast. Käesoleva leiutise ühes eriti eelistatud teostusviisis X_8 on $-NH-$. Ühes teises teostusviisis X_8 on $-C(O)-$. Käesoleva leiutise veel ühes eelistatud teostusviisis X_8 on $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(CH_3)-$ või $-C(CH_3)_2-$. Veel ühes teises teostusviisis X_8 on $-NHS(O)-$, $-S(O)-NH-$, $-NHSO_2-$ või $-SO_2NH-$.

15 [0065] Käesoleva leiutise ühe aspekti kohaselt on ühenditel valemiga (I) allpool toodud struktuur (IA):



[0066] Kus muutujad Y , X_1 , X_8 ja Z on nagu määratletud eespool valemis (I), Ring A ja Ring B on sõltumatult 3- kuni 8-liikmeline monotsükliline või 7- kuni 11-liikmeline 20 bitsükliline karbotsüklüleen või heterotsüklüleen ring, juures heterotsükliline ring sisaldab N, O ja S hulgast valitud 1 kuni 4 heteroaatomit; ja Linker on segment $-X_3-X_4-X_5-X_6-$, kus X_3 , X_4 , X_5 ja X_6 on nagu määratletud valemis (I).

[0067] Käesoleva leiutise ühes valemis (IA) teostusviisis on Ring A üks L1 kuni L10 hulgast; või L13 kuni L18, nagu määratletud tabelis 1, mis võib olla asendatud valiku- 25 liselt halogeeni, alküüli või haloalküüliga. Ühes teises teostusviisis on Ring A tsükloheksüleen või fenüleen, mis võib olla asendatud valikuliselt halogeeni, alküüli või

haloalküüliga. Käesoleva leiutise ühes teises valemi (IA) teostusviisis on Ring B tsükloheksüleen või fenüleen, mis võib olla asendatud valikuliselt halogeeni, alküüli või haloalküüliga. Veel ühes teises teostusviisis on Ring B üks L1 kuni L10 hulgast; või L13 kuni L18 hulgast, nagu määratletud tabelis 1, mis võib olla asendatud valikuliselt halogeeni, alküüli või haloalküüliga.

[0068] Käesoleva leiutise ühes valemi (IA) teostusviisis X_1 on side, valikuliselt asendatud $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 kuni 3 või $-C(O)-$.

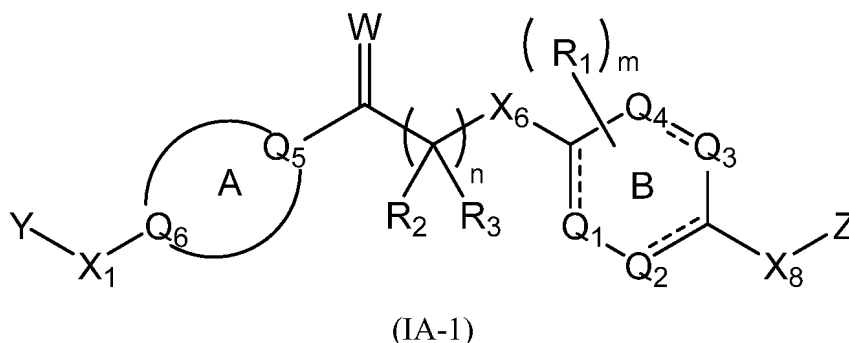
[0069] Käesoleva leiutise ühes teises valemi (IA) teostusviisis X_8 on $-C(O)-$, $-NH-$ või $-(CH_2)_n-$, kus n on 1 kuni 3, kusjuures $-(CH_2)_n$ -rühmas iga $-CH_2-$ või $-NH-$ võivad olla valikuliselt asendatud.

[0070] Käesoleva leiutise veel ühes teises valemi (IA) teostusviisis Y ja/või Z on fenüül või naftüül, mis on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, nitro, tsüano, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküültio, halotio, haloalküültio, alküülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, alküülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, arüül, arüüloksü, arüülalkoksü, arüültio, arüülalküültio, arüülsulfinüül, arüülsulfonüül, arüülalküülsulfinüül, arüülalküülsulfonüül, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, heteroarüültio, heteroarüülsulfinüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküültio, heteroarüülalküülsulfinüül või heteroarüülalküülsulfonüül, eeldusel, et Y või Z hulgast vähemalt üks on naftüül.

[0071] Käesoleva leiutise veel ühes teises valemi (IA) teostusviisis Y ja/või Z on sõltumatult fenüül, bensofuranüül, dihydrobensofuranüül, kinolinüül, isokinolinüül, tetrahüdrokinolüül, tetrahüdrisookinolinüül, indolüül, isoindolüül, bensotiofenüül, bensimidazolüül või besotiasolüül, millest igaüks on asendatud valikuliselt ühe või mitme asendajaga, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, nitro, tsüano, hüdroksü, hüdroksüalküül, amino, alküülamino, dialküülamino, aminoalküül, alküül, haloalküül, alkoksü, haloalkoksü, alküültio, halotio, haloalküültio, alküülsulfinüül, haloalküülsulfinüül, alküülsulfonüül, haloalküülsulfonüül, arüül, arüüloksü, arüülalkoksü, arüültio, arüülalküültio, arüülsulfinüül, arüülsulfonüül, arüülalküülsulfinüül, arüülalküülsulfonüül, heteroarüül, heteroarüüloksü, heteroarüülalkoksü, heteroarüültio,

heteroarüülsulfinüül, heteroarüülsulfonüül, heteroarüülalküültio, heteroarüülalküülsulfi-
 nüül või heteroarüülalküülsulfonüül, eeldusel, et Y või Z hulgast vähemalt üks on
 bitsükliline ring.

[0072] Käesolevas leiutises on esitatud allpooltoodud struktuuriga (IA-I) ühend:



5

kus:

Y on naftüül, bensofuranüül, dihidrobensofuranüül, kinolinüül, isokinolinüül,
 tetrahüdrokuinolinüül, tetrahüdrisookinolinüül, indolüül, isoindolüül, bensotiofenüül,
 bensimidazolüül või besotiasolüül, mis igaüks on asendatud valikuliselt ühe või mitme
 10 kloro, fluoro, bromo, CF₃, OCF₃, SCF₃ või SF₅-ga;

Z on fenüül, mis on asendatud valikuliselt tsüano, nitro, CF₃, SF₅, S(O)C₁₋₃ alküüli,
 S(O)₂-C₁₋₃ alküüli, S(O)C₁₋₃ haloalküüli või S(O)₂C₁₋₃ haloalküüliga;

Ring A on üks L1, L13, L14 või L15 hulgast;

Ring B on *trans*-tsükloheksüleen;

15 W on O;

X₁ on side või -CH₂-;

X₆ on -O-;

X₈ on side, -(CH₂)_n-, -O- või -NH-, kusjuures CH₂ ja -NH- on asendatud valikuliselt
 sõltumatult ühe või mitme asendajaga, mis on valitud ühe või kahe asendajaga, mis on
 20 valitud hulgast, kuhu kuuluvad halogeen, C₁₋₃ alküül ja C₁₋₃ haloalküül;

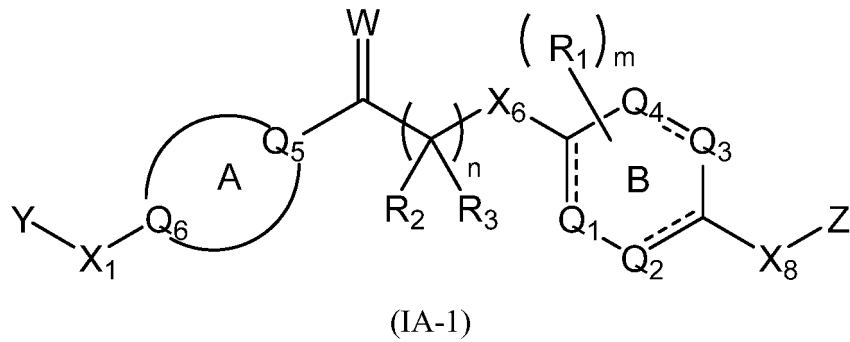
R₂ ja R₃ on H;

R₅ ja R₆ on igaüks valitud sõltumatult vesiniku, C₁₋₃ alküüli ja C₁₋₃ haloalküüli hulgast;

n on 1; ja

m on 0.

[0073] Leiutise teistes valemis (IA-I) teostusviisides on esitatud allpool tabelis 2 loetletud ühendid:



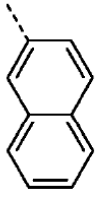
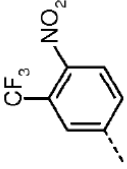
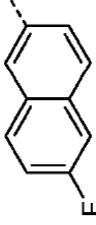
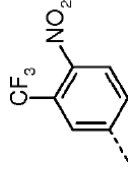
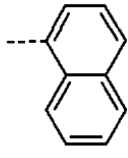
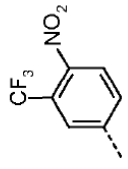
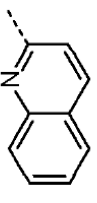
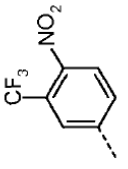
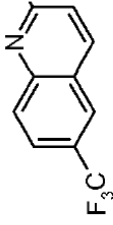
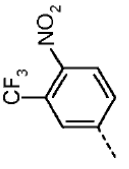
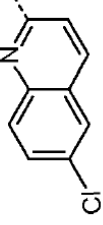
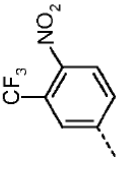
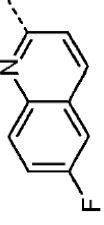
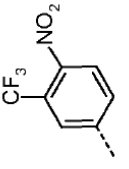
5 Tabel 2: Ühendid valemiga (IA-1), kus R_1 puudub, OX = oksetaanrühm, B = side

10

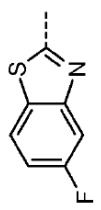
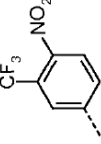
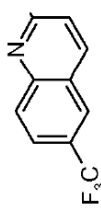
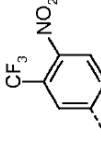
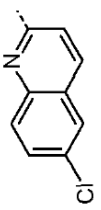
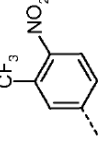
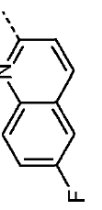
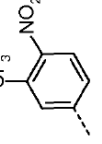
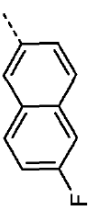
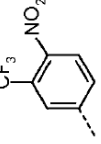
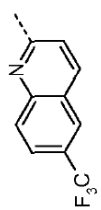
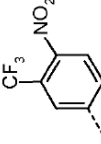
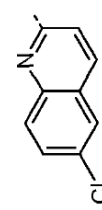
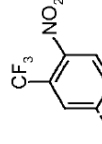
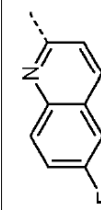
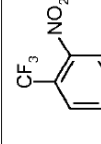
15

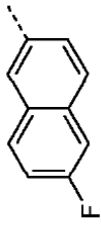
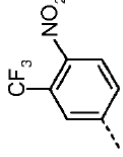
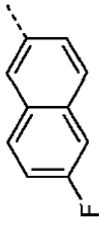
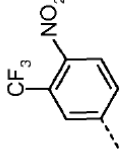
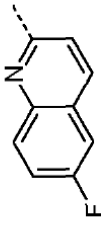
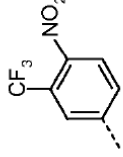
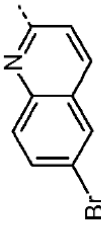
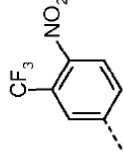
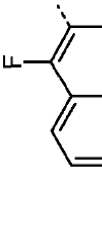
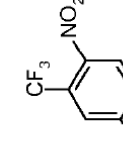
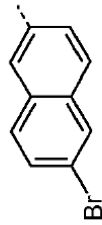
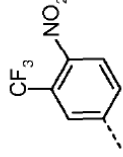
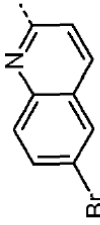
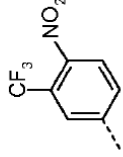
20

25

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		14
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		17
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		20
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		88
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		89
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		90
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		97

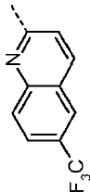
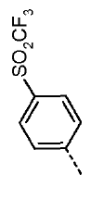
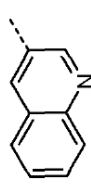
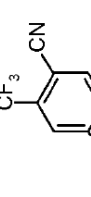
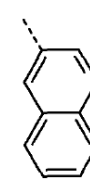
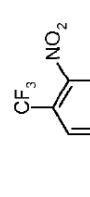
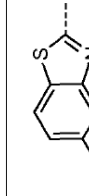
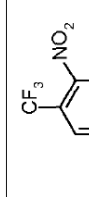
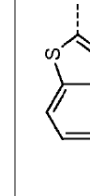
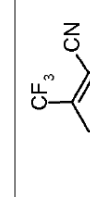
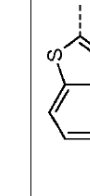
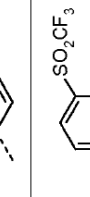
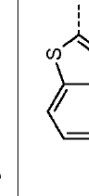
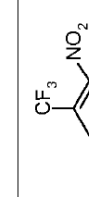
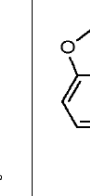
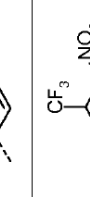
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		98
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		99
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		160
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		161
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		232
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		233
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		236

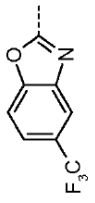
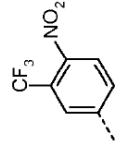
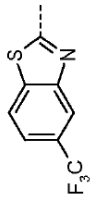
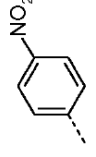
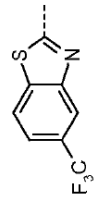
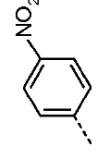
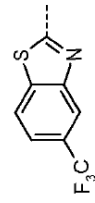
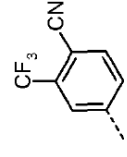
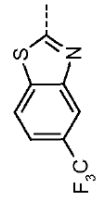
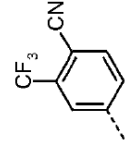
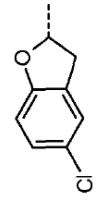
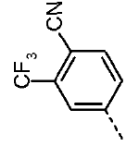
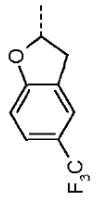
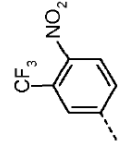
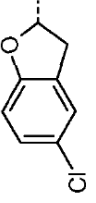
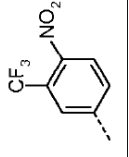
Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		237
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		245
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		246
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		247
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		248
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		249
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		250
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		251

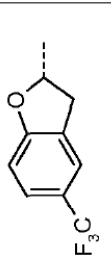
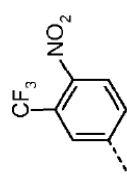
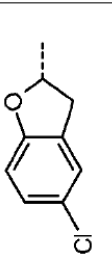
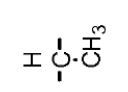
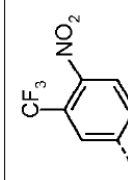
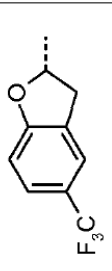
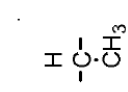
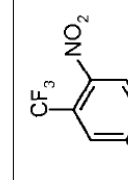
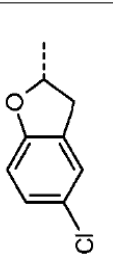
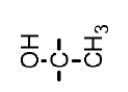
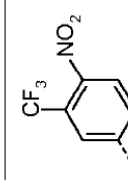
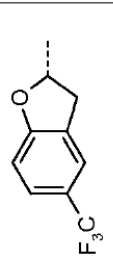
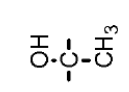
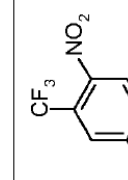
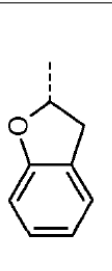
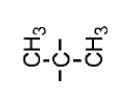
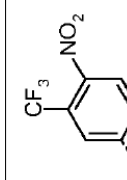
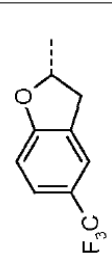
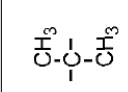
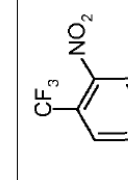
Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		252
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		263
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		264
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		266
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		267
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		268
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		269

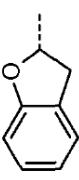
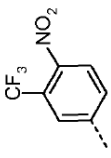
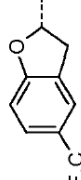
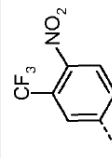
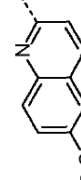
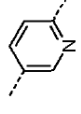
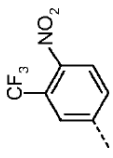
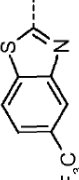
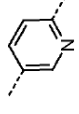
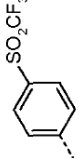
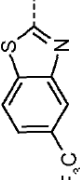
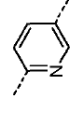
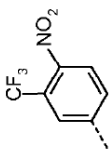
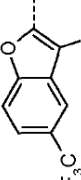
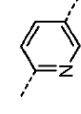
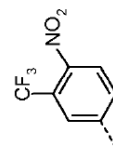
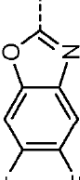
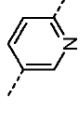
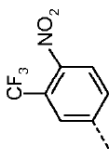
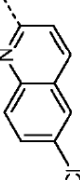
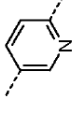
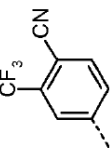
#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
270		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
271		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
272		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
273		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
277		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
278		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
279		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
281		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
282		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
283		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
289		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
290		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
293		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
314		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	

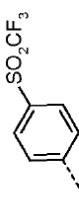
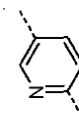
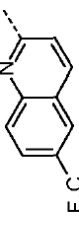
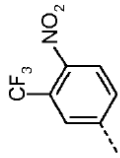
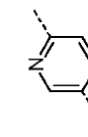
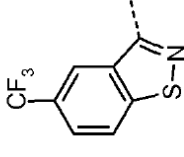
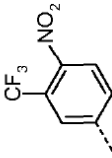
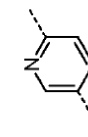
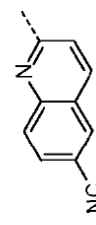
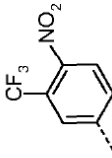
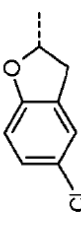
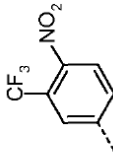
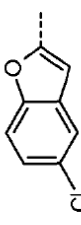
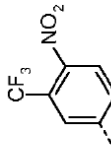
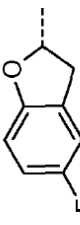
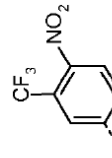
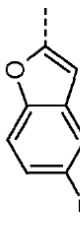
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		331
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		335
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		336
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		342
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		358
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		364
	B	L1	O	1	F	F	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		390
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		399

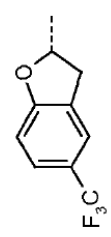
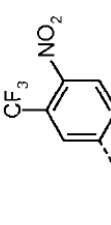
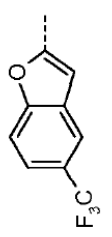
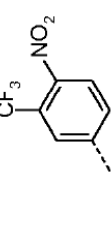
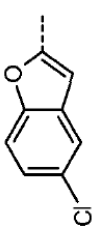
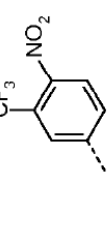
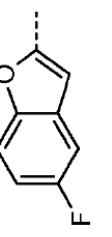
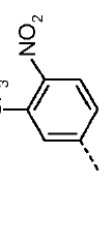
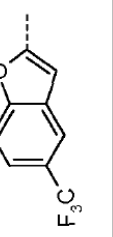
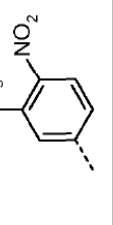
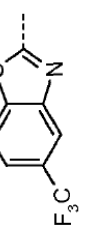
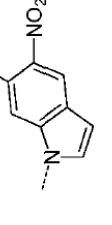
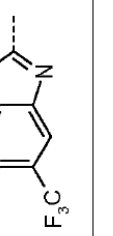
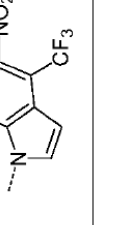
Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		400
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH-SO ₂		402
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH-SO ₂		403
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH-SO ₂		404
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH-SO ₂		405
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂		132
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂		133
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO		134

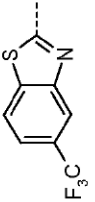
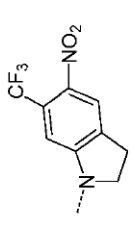
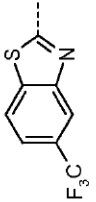
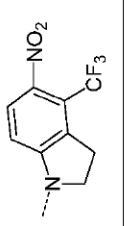
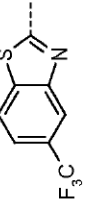
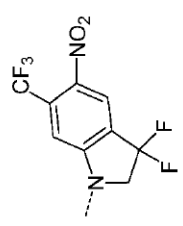
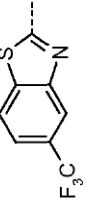
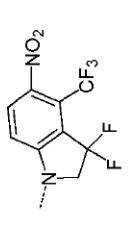
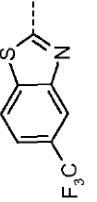
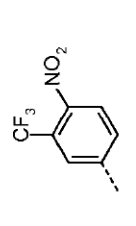
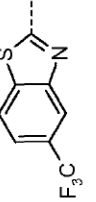
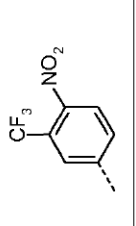
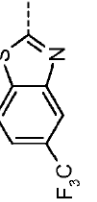
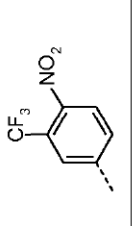
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO		135
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			136
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			137
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			138
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			139
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			140
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄			141

#	Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
142		CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
143		CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
144		B	L1	O	1	H	H	O		NH	
145		B	L1	O	1	H	H	O		NH	
146		CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	
147		CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	
152		B	L1	O	1	H	H	O		O	
153		B	L1	O	1	H	H	O		O	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
154		O		O	H	H	1	O	L1	B	
155		O		O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
148		NH		bond	H	H	1	O	L1	B	
149		NH		bond	H	H	1	O	L1	CH ₂	
150		NH		bond	H	H	1	O	L1	B	
151		NH		bond	H	H	1	O	L1	B	
156		O		bond	H	H	1	O	L1	CO	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
157		O		bond	H	H	1	O	L1	B	
158		O		bond	H	H	1	O	L1	B	
159		O		bond	H	H	1	O	L1	B	
68		NH	C ₆ H ₄	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
184		NH	C ₆ H ₄	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
185		NH	C ₆ H ₄	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
186		NH	C ₆ H ₄	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

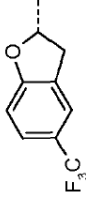
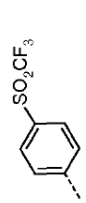
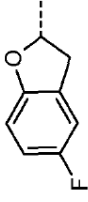
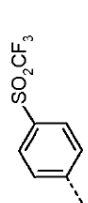
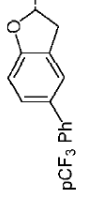
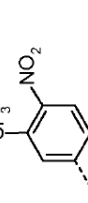
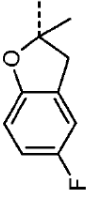
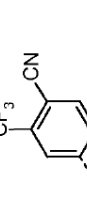
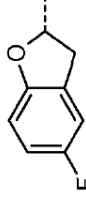
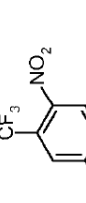
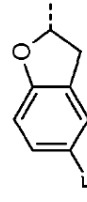
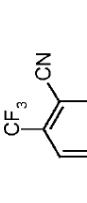
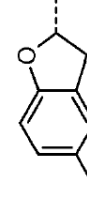
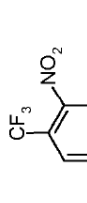
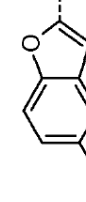
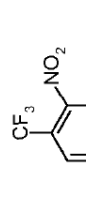
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH		187
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH		188
	CO	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH		189
	CO	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH		190
	CO	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH		191
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		409
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		410

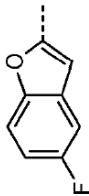
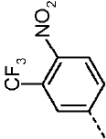
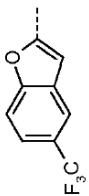
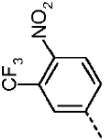
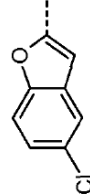
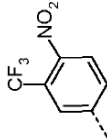
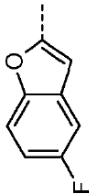
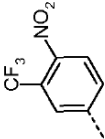
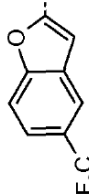
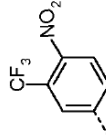

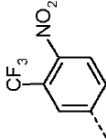
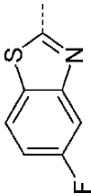
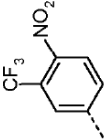
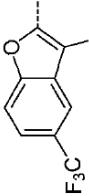
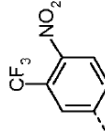
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		411
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		412
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		413
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B		414
	B	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-		415
	CH ₂	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-		416
	B	L1	O	0	-	-	-NH-	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-		395

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
397		-NH-	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NMe-	-	-	0	O	L1	B	
24		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
76		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
77		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
78		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
79		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	
80		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
81		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	
82		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
83		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
84		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
85		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	
86		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	
87		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	C(O)	

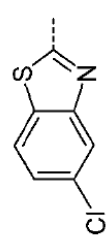
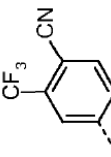
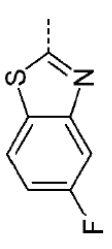
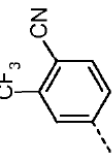
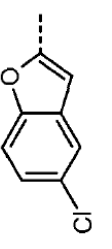
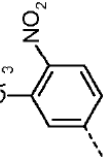
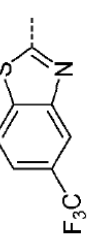
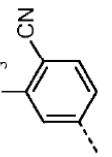
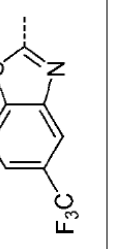
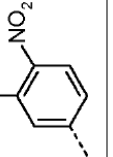
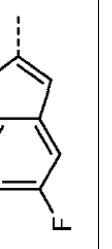
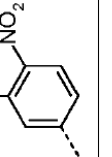
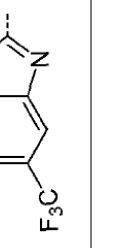
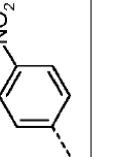
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		260
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		261
	$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		262
	CH ₂	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		265
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe		280
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		299
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		310
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		377

Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		378
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		379
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		380
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		401
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		307
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		308
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		309
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		178

Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		179
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		180
	C(O)	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		181
	C(O)	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		182
	C(O)	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		183
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		234
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		235
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		253

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
254		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1		
255		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1		
256		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
257		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1		
258		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
259		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1		
274		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
275		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
284		NMe	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
285		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
286		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
287		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
288		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
291		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		292
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		294
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		300
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		301
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		302
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		304
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		406

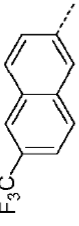
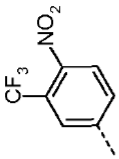
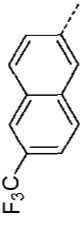
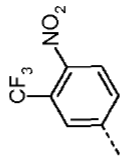
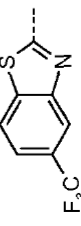
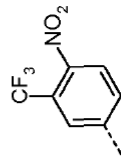
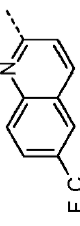
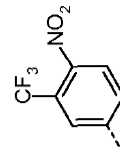
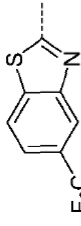
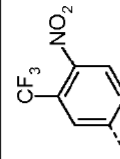
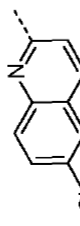
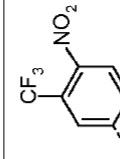
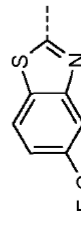
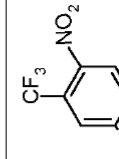
#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
305		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
306		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
312		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
313		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
315		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
316		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
318		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
319		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
320		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
321		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
322		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
323		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
324		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
325		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

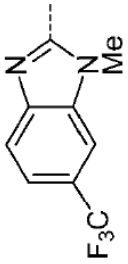
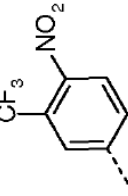
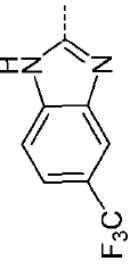
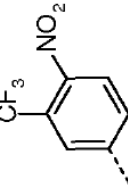
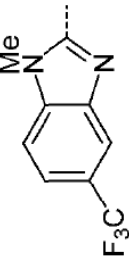
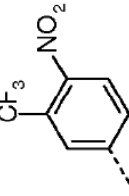
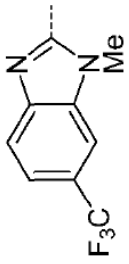
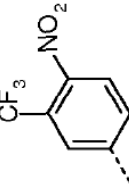
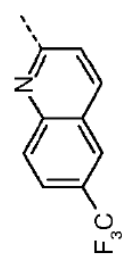
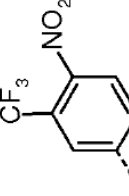
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		326
	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		330
	C(O)	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		338
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		343
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		344
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		375
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		376

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
365		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L13	CH ₂	
370		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L13	CH ₂	
371		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L14	CH ₂	
311		O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
297		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
298		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
327		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
328		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
329		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
332		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
333		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
334		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
357		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L13	CH ₂	
372		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L14	CH ₂	

Y	X ₁	RingA	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		373
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		374
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		391
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		392
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		393
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		394
	B	L16	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		407

#	Z	X ₈	Ring B	X ₆	R ₃	R ₂	n	W	Ring A	X ₁	Y
408		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L16	CH ₂	
417		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
418		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
419		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
420		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	CH ₂	
421		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	
422		NH	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	H	H	1	O	L1	B	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		423
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		424
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		425
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		426
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH		427

[0074] Leiti, et leiutise ühendid avaldavad võrreldes tuntud ühenditega paremat permeaablust. Suukaudselt manustatava ühendi korral on gastrointestinaaltrakti ulatuses ühendi epiteelirakkudesse tungimise permeaablus ühendi suukaudset imendumist ja süsteemset saadavust oluline piirav tegur. Seega on süsteemset toimiva ühendi permeaablus tunnus, mis võib mõjutada oluliselt suukaudselt või toopiliselt manustatud ühendi sise- ja/või välisparasiitide vastast efektiivsust.

[0075] Ühes teostusviisis avaldavad leiutise ühendid üllatavalt paremat permeaablust võrreldes tuntud ühenditega, mis sisaldavad üksnes monotsüklilisi ringe Y ja/või Z-le vastavas asendis (näiteks leiutiste WO 2009/077527 ja EP 2468096 ühendid). Leiutise ühendite oluliselt suurem permeaablus tagab oodatavalt siseparasiitide, nagu näiteks nematoodide ja välisparasiitide, mis tarbivad toiduna verd, suurema *in vivo* tõhususe. See on niiviisi, kuna imetaja soolestikus suurenenud permeaablus suurendab vereringluses olevate aktiivsete ühendite kogust vajalikesse kohtadesse toimetamiseks ja seal imendumist. Peale selle ühendite suurenenud permeaablus tagab ilmselt nematoodi kudedesse parema sissetungimise. Lisaks sellele võib aktiivsete ühendite suurendatud permeaablus anda toopiliselt manustatud ühendite vereringlusse parema transdermaalse läbitungimise.

[0076] Ühes teostusviisis ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 20 % kuni umbes 30 % suuremat permeaablust. Ühes teises teostusviisis ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 40 % kuni umbes 60 % või umbes 50 % kuni umbes 70 % suuremat permeaablust. Veel teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid umbes 60 % kuni umbes 100 % suuremat permeaablust. Veel teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid umbes 20 % kuni umbes 50 % või umbes 30 % kuni umbes 75 % suuremat permeaablust kui tuntud ühendid. Veel teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 50 % kuni umbes 100 % suuremat permeaablust.

[0077] Teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 50 % kuni umbes 500 % suuremat permeaablust. Teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 100 % kuni umbes 500 % suuremat permeaablust. Veel teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid umbes

200 % kuni umbes 400 % suuremat permeaablust. Teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 100 % kuni umbes 300 % suuremat permeaablust. Veel teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 100 % kuni umbes 200 % suuremat permeaablust. Teistes teostusviisides ilmutavad leiutise ühendid tuntud ühenditega võrreldes umbes 300 % kuni umbes 500 % või umbes 400 % kuni umbes 500 % suuremat permeaablust.

Leiutise kompositsioonid

10 **[0078]** Leiutise ühe teise aspekti kohaselt on esitatud parasititsiidset kompositsioonid, mis sisaldavad vähemalt ühte leiutise anthelmintset ühendit valemiga (I) ja farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat. Leiutise kompositsioon võib olla esitatud ka mitmesugustes vormides, millisteks on ilma piiranguteta suukaudsed formulatsioonid, süsteformulatsioonid ja toopilised, dermaalsed või subdermaalsed formulatsioonid. Formulatsioonid on nähtud ette loomadele manustamiseks, kelleks on ilma piiranguteta imetajad, linnud ja kalad. Imetajate näideteks on ilma piiranguteta inimesed, kariloomad, lambad, kitsed, laamad, alpakad, sead, hobused, ahvid, koerad, kassid ja teised kari- või koduloomad. Lindude näideteks on kalkunid, kanad, jaanalinnud ja teised tootmis- või kodulinnud.

20 **[0079]** Leiutise kompositsioonid võivad olla suukaudseks kasutamiseks sobivas vormis, näiteks söödad (vt näiteks U.S. patent nr 4,564,631), söödalisandid, pastillid, losengid, näitsud, tabletid, kõva- või pehme kapslid, emulsioonid, vesi- või õlensuspensionid, vesi- või õlilahused, suukaudsed loputusformulatsioonid, dispergeeritavad pulbrid või graanulid, eelsegud, siirupid või eliksiirid, enteerialised formulatsioonid või pastad. Suukaudseks manustamiseks ette nähtud kompositsioonid võib valmistada antud alal tuntud suvalisel farmatseutiliste kompositsioonide valmistamise meetodil ja sellised kompositsioonid võivad sisaldada ühte või mitut agensi, mis on valitud hulgast, kuhu kuuluvad magusained, mõruained, maitseained, värvained ja säilitusained, andes farmatseutiliselt kenad ja suupärased preparaadid.

30 **[0080]** Tabletid võivad sisaldada aktiivset ühendit segatuna kokku mittetoksiliste, farmatseutiliselt vastuvõetavate abiainetega, mis sobivad tablettide valmistamiseks.

Nendeks abiaineteks võivad näiteks olla inertsed lahjendid, nagu näiteks kaltsiumkarbonaat, naatriumkarbonaat, laktoos, kaltsiumfosfaat või naatriumfosfaat; granuleerivad ja lagundavad ained, näiteks maisitärklis või algiinihape; sideained, näiteks tärklis, želatiin ja akaatsia ning määrdeained, näiteks magneesiumstearaat, steariinhape või talk; 5 tabletid võivad olla katteta või nad võivad olla tuntud meetoditel kaetud, viivistades niiviisi gastrointestinaaltraktis nende lagunemist ja imendumist, tagades pikendatud aja jooksul peetud toime. Näiteks võib kasutada selliseid viivistamismaterjale, nagu glütserüülmonostearaati või glütserüüldistearaati. Samuti võivad nad olla kaetud US patentides nr 4,256,108; 4,166,452; ja 4,265,874 kirjeldatud meetoditel, moodustades 10 kontrollitud vabanemisega osmootilised terapeutilised tabletid.

[0081] Suukaudselt kasutatavad formulatsioonid võivad olla kõvaželatiinkapslid, kus aktiivne ingredient on segatud kokku inertse tahke lahjendiga, näiteks kaltsiumkarbonaandi, kaltsiumfosfaadi või kaoliiniga. Kapslid võivad olla pehmeželatiinkapslid, kus aktiivne ingredient on segatud kokku veega või segunemata lahustega, nagu näiteks 15 propüleenglükool, PEG-id ja etanool või õlikeskkonnas, näiteks maapähkli õlis, vedelas parafiinis või oliivõlis.

[0082] Leiutise kompositsioonid võivad olla esitatud ka õli-vees või vesi-õlis emulsioonidena. Õlifaasiks võib olla taimeõli, näiteks oliivõli või arahhiisiõli või mineraalõli, näiteks vedel parafiin või nende segud. Sobivateks emulgeerivateks aineteks võivad olla 20 looduslikult esinevad fosfatiidid, näiteks sojauba, letsitiin ja estrid või rasvhapetest tuletatud osaestrid ja heksitoolanhüdriidid, näiteks sorbitaanmonooleaat ja nimetatud osaestrite kondensatsiooniproduktid etüleenoksiidiga, näiteks polüoksüetüleensorbitaanmonooleaat. Emulsioonid võivad sisaldada ka magusaineid, mõruaineid, maitseaineid ja/või säilitusaineid.

25 **[0083]** Formulatsiooni ühes teostusviisis on leiutise kompositsioon mikroemulsiooni vormis. Mikroemulsioonid on sobitatud kui vedelad kandevehiikulid. Mikroemulsioonid on kvaternaarsed süsteemid, mis sisaldavad vesifaasi, õlifaasi, pindaktiivset ainet ja kaaspindaktiivset ainet. Nad on poolläbipaistvad ja isotroopilised vedelikud.

[0084] Mikroemulsioonid on koostatud õlifaasis vesifaasi mikrotilkade stabiilsetest dispersioonidest või vastupidi, vesifaasis õlifaasi mikrotilkadest. Nende mikrotilkade 30

suurus on alla 200 nm (emulsioonide korral 1000 kuni 100000 nm). Faasidevaheline kile on koostatud vahelduvatest pindaktiivsetest (SA) ja kaaspindaktiivsetest (Co-SA) molekulidest, mis vahekihi pindpinevust vähendades võimaldavad spontaanse mikroemulsiooni moodustumise.

5 **[0085]** Õlifaasi ühes teostusviisis võib õlifaas olla moodustatud mineraal- või taimeõlist, küllastumata polüglükosüülitud glütseriididest või triglütseriididest või alternatiivselt selliste ühendite segust. Õlifaasi ühes teostusviisis sisaldab õlifaas triflütseriide; õlifaasi ühes teises teostusviisis on triglütseriidid keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, näiteks C₈-C₁₀ kaprüül-/kapriin triglütseriidid. Õlifaasi ühes teises teostus-
10 viisis moodustab õlifaas mikroemulsioonis % v/v vahemiku, mis on umbes 2 kuni umbes 15 %; umbes 7 kuni umbes 10 %; ja umbes 8 kuni umbes 9 % v/v.

[0086] Vesifaasid hõlmavad, näiteks vett või glükooli derivaate, nagu näiteks propüleenglükooli, glükooleetreid, polüetüleenglükooli või glütserooli. Glükooli derivaatide ühes teostusviisis on glütserool valitud hulgest, kuhu kuuluvad propüleenglükool, dietüleenglükooli monoetüüleeter, dipropüleenglükooli monoetüüleeter ja nende segud.
15 Üldiselt moodustab vesifaas mikroemulsioonis umbes 1 kuni umbes 4 % v/v.

[0087] Mikroemulsiooni pindaktiivseteks aineteks on dietüleenglükooli monoetüüleeter, dipropüleemglükooli monometüüleeter, polüglükoolitud C₈-C₁₀ glütseriidid või polüglütserüül-6-dioleaat. Lisaks neile pindaktiivsetele ainetele hõlmavad kaaspindaktiivsed ained lühikese ahelaga alkohole, nagu näiteks etanooli ja propanooli.
20

[0088] Mõned ühendid on ülal arutletud kolme komponendi, st vesifaasi, pindaktiivse aine ja kaaspindaktiivse aine jaoks ühised. Kuid antud alal asjatundjale on teada, kuidas kasutada erinevaid ühendeid sama formulatsiooni iga komponendi jaoks. Ühes teostusviisis on pindaktiivse aine/kaaspindaktiivse aine koguste suhe umbes 1/7 kuni umbes
25 1/2. Ühes teostusviisis moodustab kaaspindaktiivse aine kogus umbes 25 kuni umbes 75 % v/v pindaktiivse aine kogusest ja umbes 10 kuni umbes 55 % v/v kaaspindaktiivse aine kogusest mikroemulsioonis.

[0089] Õlisuspensioonid võib moodustada suspendeerides aktiivse ingrediendi taimeõlis, näiteks arahiisiõlis, oliivõlis, seesamõlis või kookosõlis või mineraalõlis, nagu
30 näiteks vedelas parafiinis. Õlisuspensioonid võivad sisaldada täiteainet, näiteks

mesilasvaha, kõvaparafiini või tsetüülalkoholi. Suupärase suukaudse preparaadi saamiseks võib kasutada magusaineid, nagu näiteks sahharoosi, sahhariini või aspartaami, mõruaineid ja maitseaineid. Need kompositsioonid võib säilitada antioksidandiga, nagu näiteks askorbiinhappe lisamise teel või teiste tuntud säilitusainete lisamise teel.

5 **[0090]** Vesisuspensioonid võivad sisaldada aktiivset materjali segatuna kokku vesisuspensiooni valmistamiseks sobivate abiainetega. Sellisteks abiaineteks on suspendeerivad ained, näiteks naatriumkarboksümetüülselluloos, metüülselluloos, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, naatriumalginaat, polüvinüülpürrolidoon, kummitragakant ja kummiakaatsia; disperseerivad või niisutavad ained, mis võivad olla looduslikult
10 esinevad fosfataadid, näiteks letsitiin või alküleenoksiidi kondensatsiooniproduktid rasvhapetega, näiteks polüetüleenstearaat või etüleenoksiidi kondensatsiooniproduktid pikaahelaliste alifaatsete alkoholidega, näiteks heptadekaetüleenoksütetanool või etüleenoksiidi kondensatsiooniproduktid osaestritega, mis on tuletatud rasvhapetest ja heksitoolist, nagu näiteks polüetüleensorbitoolmonooleaat või etüleenoksiidi
15 kondensatsiooniproduktid osaestritega, mis on tuletatud rasvhapetest ja heksitoolanhüdriididest, näiteks polüetüleensorbitaanmonooleaat. Vesisuspensioonid võivad sisaldada veel ühte või mitut säilitusainet, näiteks etüüli või n-propüüli, p-hüdroksübensoaati või ühte või mitut värvainet, ühte või mitut maitseainet ja ühte või mitut magusainet ja/või mõruaineid, nagu näiteks neid, mis olid nimetatud eespool.

20 **[0091]** Disperseeruvad pulbrid ja graanulid, mis sobivad vee lisamisega vesisuspensiooni valmistamiseks, sisaldavad aktiivset ingrediendi segatuna kokku disperseeriva või niisutava ainega, suspendeeriva ainega ja ühe või mitme säilitusainega. Sobivate disperseerivate või niisutavate ainete ja suspendeerivate ainete näited olid toodud juba eespool. Samuti võivad olla lisatud täiendavad abiained, näiteks magusained, mõru-
25 ained, maitseained ja värvained.

[0092] Siirupid ja eliksiirid võivad olla formuleeritud magusainetega, näiteks glütserooli, propüleenglükooli, sorbitooli või sahharoosiga. Sellised formulatsioonid võivad sisaldada samuti demultsenti, säilitusainet, maitseainet/-aineid ja/või värvainet/-aineid.

[0093] Leiutise ühes teises teostusviisis võib kompositsioon olla esitatud pasta vormis.
30 Pasta vormis teostusviiside näideteks on ilma piiranguteta need, mis on kirjeldatud US

patentides nr 6,787,342 ja 7,001,889. Lisaks leiutise anthelmintsetele ühenditele võib pasta sisaldada veel suitsuränidioksiidi; viskoossuse modifikaatorit; kandjat; valikuliselt absorbenti; ja valikuliselt värvainet, stabilisaatorit, pindaktiivset ainet või säilitusainet.

[0094] Pasta formulatsiooni valmistamise protsess hõlmab järgmisi astmeid:

- 5 (a) anthelmentse ühendi lahustamine või disperseerimine segamise teel kandjas;
- (b) anthelmintset ühendit sisaldavale kandjale suitsurändidioksiidi lisamine ja segamine seni, kuni ränidioksiid on kandjas disperseerunud;
- (c) astmes (b) saadud vaheproduktile lastakse settida ajavahemikus, millest piisab astmes (b) lõksustunud õhu eraldumiseks; ja
- 10 (d) vaheproduktile viskoossuse modifikaatori segades lisamine ühtlase pasta saamiseks.

[0095] Ülaltoodud astmed on illustratiivsed, kuid mitte piiravad. Näiteks võib aste (a) olla viimane aste. Formulatsiooni ühes teostusviisis on formulatsioon pasta, sisaldades vähemalt ühte anthelmintset ühendit valemiga (I), suitsuränidioksiidi, viskoossuse modifikaatorit, absorbenti, värvainet; ja hüdrofiilset kandjat, milleks on triatsetiin, monoglütseriid, diglütseriid või triglütseriid.

[0096] Pasta võib sisaldada veel mittepiiravalt viskoossuse modifikaatorit, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanoolamiin, trietanoolamiin, glütserool, propüleenglükool, polüetüleen (20) sorbitaanmonooleaat (POLÜSORBATE 80 või TWEEN 80) ja poloksomeerid (näiteks PLURONIC L 81); absorbenti, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad magneesiumkarbonaat, kaltsiumkarbonaat, tärklis ja tselluloos ja selle derivaadid; ja värvainet, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad triitiumdioksiid, raudoksiid ja FD&C Blue #1 ALUMINUM LAKE.

[0097] Kompositsioonid võivad olla süstevesi- või süsteõlisuspensioonide vormis. See suspensioon võib olla koostatud antud alal tuntud meetoditel, kasutades sobivaid disperseerivaid ja niisutavaid aineid ja suspendeerivaid aineid, mis olid eespool mainitud. Steriilne süstepraparaat võib olla samuti steriilne süstelahus või -suspensioon mittekislikes parenteraalselt kasutatavas lahjendis või lahustis, näiteks 1,3-butaandioli lahus. Sobivateks vehiikuliteks ja lahustiteks, milliseid võib kasutada, on vesi, Ringeri lahus ja isotooniline naatriumkloriidi lahus. Samuti võib kasutada kaaslahusteid, nagu

näiteks etanooli, propüleenglükoolglütseroolformaali või polüetüleenglükooli. Kasutada võib säilitusaineid, nagu näiteks fenooli või bensüülalkoholi.

[0098] Lisaks sellele on lahustava või suspendeeriva keskkonnana kasutatud tavaliselt steriilseid, mittelenduvaid õlisid. Sel eesmärgil võib kasutada suvalist maitsetud
5 mittelenduvat õli, sealhulgas sünteetilised mono- või diglütseriidid. Lisaks sellele leiavad süstekompositsioonide valmistamisel kasutamist rasvhappet, nagu näiteks oleiinhape.

[0099] Toopilised, dermaalsed ja subdermaalsed formulatsioonid võivad kujutada endist emulsioone, kreeme, salve, geele, pastasid, pulbreid, šampoone, pealekallatavaid
10 formulatsioone, kasutusvalmeid formulatsioone, tilgutatavaid lahuseid ja suspensioone, sissekastetavaid formulatsioone ja spreisid. Leiutisekohase ühendi või aktiivse ingrediendina vähemalt ühte leiutisekohast ühendit sisaldava kompositsiooni, pealetilgitatava või pealekallatava kompositsiooni toopiline rakendamine võimaldab leiutisekohasel ühendil imenduda läbi naha süsteemsesse ringlusse, jaotuda läbi karvkatte rasunäärmete
15 kaudu. Kui ühend on jaotunud rasunäärmete kaudu, siis võivad need toimida reservuaarina, millega võib kaasneda kauakestev (kuni mitmekuuline) toime. Paiksed formulatsioonid kantakse tüüpiliselt lokaliseeritud piirkonnas, mis ei ole kogu loom. Lokaliseeritud piirkonna ühes teostusviisis paikneb see õlgade vahel. Lokaliseeritud piirkonna ühes teises teostusviisis on see riba, näiteks riba looma peast sabani.

[0100] Pealekallatavaid formulatsioone on kirjeldatud US patendis nr 6,010,710. Eelistatult võivad pealekallatavad formulatsioonid olla õlised ja nad sisaldavad üldiselt lahjendit või vehiikulit ja samuti lahustit (näiteks orgaanilist lahustit) aktiivse
20 ingrediendi jaoks, kui see ei ole lahjendis lahustuv.

[0101] Orgaanilisteks lahustiteks, milliseid võib leiutises kasutada, on ilma piiranguteta:
25 atsetüültributüültsitraat, rasvhappe estrid, nagu näiteks dimetüülester, atsetoon, atsetonitriil, bensüülalkohol, butüüldiglükool, dimetüülatssetamiid, dimetüülformamiid, dipropüleenglükooli n-butüüleeter, etanool, isopropanool, metanool, etüleenglükoolmonoetüüleeter, etüleenglükoolmonometüüleeter, monometüülatssetamiid, dipropüleenglükoolmonometüüleeter, vedelad polüetüleenglükoolid, propüleenglükool, 2-pürrolidoon, sealhulgas N-metüülpürrolidoon, dietüleenglükoolmonoetüüleeter, propüleen-
30

glükoolmonometüüleeter, propüleenglükoolmonoetüüleeter, etüleenglükool, diisobutüüladifaat, diisopropüüladifaat (samuti tuntud kui CERAPHYL 230), triatsetiin, butüülatsetaat, oktüülatsetaat, propüleenkarbonaat, butüleenkarbonaat, dimetüül-sulfoksiid, orgaanilised amiidid, sealhulgas dimetüülformamiid ja dimetüülatsetamiid
5 ja dietüülftalaat või neist lahustitest vähemalt kahe segu.

[0102] Leiutise ühes teostusviisis on formulatsiooni farmatseutiliselt või veterinaarselt vastuvõetavateks kandjateks C_1 - C_{10} alkoholid või nende estrid (sealhulgas atsetaadid, nagu näiteks etüülatsetaat, butüülatsetaat jms), C_{10} - C_{18} küllastunud rasvhapped või nende estrid, C_{10} - C_{18} monoküllastumata rasvhapped või nende estrid, alifaatsete
10 diatsiidide monoestrid või diestrid, glütseroolmonoestrid (näiteks monoglütseriidid), glütserooldiestrid (näiteks diglütseriidid), glütserooltriestrid (näiteks triglütseriidid, nagu näiteks triatsetiin), glükoolid, glükooletrid, glükoolestrid või glükoolkarbonaadid, erineva puhtusega polüetüleen glükoolid (PEG-id) või monoestrid, dieestrid, monoestrid või nende diestrid (näiteks dietüleenglükoolmonoetüüleeter) või nende
15 segud.

[0103] Mainitud vehiikul või lahjendi võib olla valmistatud taimeõlidest, nagu näiteks, kuid mitte piiravalt, sojaõli, maapähkliõli, kastoorõli, maisiõli, puuvillaõli, oliivõli, viinanarjaõli, päevalilleõli, kookosõli jne; mineraalõlidest, nagu näiteks, kuid mitte piiravalt, petrolaatum, parafiin, silikoon jne; alifaatsetest või tsüklilistest süsivesinikest
20 või laternatiivselt näiteks keskmise ahelapikkusega (nagu näiteks C_8 kuni C_{12}) triglütseriididest.

Leiutise ühes teises teostusviisis võib olla lisatud pehmeni ja/või laotav ja/või kilet moodustav aine. Pehmendina ja/või laotava ja/või kilet moodustava aine mingi üks aine järgmisest loetelust:

25 (a) polüvinüülpürrolidoon, polüvinüülalkoholid, vinüülatsetaadi ja vinüülpürrolidooni kopolümeerid, polüetüleenglükoolid, bensüülalkohol, 2-pürrolidoonid, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, N-metüülpürrolidoon, mannitol, glütserool, sorbitool, polüoksüetüülitud sorbitaanestrid; letsitiin, naatriumkarboksümetüülselluloos, silikoonõlid, polüdiorganosiloksaanõlid oils (nagu näiteks polüdimetüüsiloksaanõlid (PDMS)), näiteks need,
30 mis sisaldavad silanooli funktsionaalsusi või 45V2 õli,

- (b) anioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks leelisstearaadid, naatrium-, kaalium- või ammoniumstearaadid; kaltsiumstearaat, trietanoolamiinstearaat; naatriumabietaat; alküülsulfaadid (näiteks naatriumlaurüülsulfaat ja naatriumtsetüülsulfaat); naatrium-dodetsüülbenseensulfonaat, naatriumdioktüülsulfosuktsinaat; rasvhapped (näiteks need, mis on tuletatud kookosõlist),
- (c) katioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks veeslahustuvad kvaternaarsed ammoniumsoolad valemiga $N^+R'R''R'''$, Y^- , kus radikaalid R on hüdroksüülitud valikuliselt süsivesinikradikaalidega ja Y^- on kange happe anioon, nagu näiteks halogeeniid-, sulfaat- ja sulfonaatanioonid; tsetüültrimetüülammoniumbromiid kuuluvad katioonsete pindaktiivsete ainete hulka, milliseid võib kasutada,
- (d) amiinsoolad valemiga $N^+HR'R''R'''$, kus radikaalid R, R', R'' ja R''' on valikuliselt sõltumatult hüdroksüülitud süsivesinikradikaalid; okta-detsüülaminvesinikkloriid on katioonsed pindaktiivsed ained, milliseid võib kasutada,
- (e) mitteioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks sorbitaanestrid, mis on valikuliselt polüoksüetüleenitud (näiteks POLÜSORBAAT 80), polüoksüetüleenitud alküüleetrid; polüoksüpropüleenitud rasvalkoholid, nagu näiteks polüoksüpropüleenstürooleeter; polüetüleen-glükoolstearaat, kastoorõli polüoksüetüleenitud derivaadid, polüglütserool-estrid, polüoksüetüleenitud rasvalkoholid, polüoksüetüleenitud rasvhapped, etüleenoksiidi ja propüleenoksiidi kopolümeerid,
- (f) amfoteersed pindaktiivsed ained, nagu näiteks asendatud betaiini lauriülühendid; või
- (g) neist ainetest vähemalt kahe aine segu.

[0104] Lahustit kasutatakse proportsionaalselt valemiga (I) anthelmintse ühendi kontsentratsiooniga ja selle lahustis lahustuvusega. Seejuures on otsitud vähimat võimalikku ruumala. Vehiikuli erinevus ulatub 100%-ni.

[0105] Ühes teostusviisis on pehmentit kasutatud ruumala järgi koguses 0,1 kuni 50 % ja 0,25 kuni 5 %.

[0106] Leiutise ühes teises teostusviisis võib kompositsioon olla kasutusvalmi lahuse vormis, nagu kirjeldatud US, patendis nr 6,395,765. Lisaks leiutise anthelmintsele

ühendile võib kasutusvalmis lahust sisaldada kristallisatsiooni inhibiitorit, orgaanilist lahustit ja orgaanilist kaaslahustit.

[0107] Ühes teostusviisis võib kristallisatsiooni inhibiitori kogus moodustada kompositsiooni kogusest umbes 1 kuni umbes 30 % (w/v). Teistes teostusviisides võib kristallisatsiooni inhibiitori kogus moodustada umbes 1 kuni umbes 20 % (w/v) ja umbes 5 kuni umbes 15 %. Sobivad inhibiitorid on need, mille formulatsioonile lisamiin inhibeerib kristallide tekkimist kui formulatsioon on rakendatud. Mõnes teostusviisis võivad formulatsioonid sisaldada ühendeid, mis toimivad kristallisatsiooni inhibiitoritena, erinedes neist, mis olid loetletud eespool. Neis teostusviisides võib kristallisatsiooni inhibiitori sobivuse määrata testimise teel, kus 10 % (w/v) leiutise anthelmintset ühendit sisaldava lahuse 0,3 ml vedelas kandjas ja 10 % inhibiitorit kantakse 20 °C juures klaasslaidile ja lastakse 24 tundi seista. Seejärel vaadeldakse slaidi plaja silmaga. Vastuvõetavad inhibiitorid on need, mille lisamiin tekitab vähe (näiteks alla kümne kristalli) või ei tekita üldse kristalle.

[0108] Ühes teostusviisis on orgaanilise lahusti dielektriline konstant vahemikus, mis on valitud järgmisest hulgast: umbes 2 kuni umbes 35, umbes 10 kuni umbes 35 või umbes 20 kuni umbes 30. Teistes teostusviisides on lahusti dielektriline konstant vahemikus umbes 2 kuni umbes 20 või umbes 2 kuni umbes 10. See orgaaniline lahusti on lisatud kompositsioonile koguses, mis viib kompositsiooni koostise 100 %-ni.

[0109] Nagu oli eespool arutletud, võib lahusti kujutada endast lahustite segu, sisaldades orgaanilist lahustit ja orgaanilist kaaslahustit. Ühes teostusviisis on orgaanilise kaaslahusti keemispunkt väiksem, kui umbes 300 °C või väikse, kui umbes 250° C. Teistes teostusviisides on kaaslahusti keemispunkt allpool umbes 200 °C või allpool umbes 130 °C. Leiutise veel ühes teises teostusviisis on orgaanilise kaaslahusti keemispunkt allpool umbes 100 °C või allpool umbes 80 °C. Veel teistes teostusviisides on orgaanilise kaaslahusti dielektriline konstant vahemikus umbes 2 kuni umbes 40, umbes 10 kuni umbes 40 või tüüpiliselt umbes 20 kuni umbes 30. Leiutise mõnes teostusviisis võib selle kaaslahusti kogus kompositsioonis vastata orgaanilise kaaslahusti/orgaanilise lahusti massisuhtele (w/w) umbes 1/15 kuni umbes 1/2. Mõnes

teostusviisis on kaaslahusti lenduv, toimides niiviisi kuivatuspromootorina ja on veega ja/või orgaanilise lahustiga segunev.

[0110] Formulatsioon võib sisaldada samuti antioksidanti, mis takistab õhu käes oksüdeerumist, milline aine on lisatud koguses, mis moodustab 0,005 kuni umbes 1 %
5 (w/v) ja umbes 0,01 kuni umbes 0,05 %.

[0111] Leiutises kasutamiseks sobivateks kristallisatsiooni inhibiitoriteks, kuid mitte piirava loteluna, on järgmised:

- (a) polüvinüülpürrolidoon, polüvinüülalkoholid, vinüülatsetaadi ja vinüülpürrolidooni kopolümeerid, erinevat järku polüetüleenglükoolid, bensüülalkohol, 2-pürrolidoonid,
10 sealhulgas, kuid mitte piiravalt N-metüülpürrolidoon, dimetüülsulfoksiid, mannitool, glütserool, sorbitool või sorbitraani polüoksüetüleenitud estrid; letsitiin või naatriumkarboksümetüülselluloos; siinkirjeldatud lahusti, mis on suuteliin inhibeerima kristallide tekkimist; akrüüli derivaadid, nagu näiteks akrülaadid ja metakrülaadid või teised akrüülmonomeerides tuletatud polümeerid ja teised;
- 15 (b) anioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks leeliste stearaadid (näiteks naatrium-, kaalium- või ammoniumstearaat); kaltsiumstearaat või trietanoolamiinstearaat; naatriumabietaat; alküülsulfaadid, millisteks on ilma piiranguteta naatriumlaurüülsulfaat ja naatriumtsetüülsulfaat; naatriumdodetsüülbenseenisulfonaat või naatriumdioktüülsulfosuksinaat; või rasvhapped (näiteks kookosõli);
- 20 (c) katioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks veelahustuvad kvaternaarsed ammoniumsoolad valemiga $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, kus R radikaalid on identsed või erinevad valikuliselt hüdroksüülitud süsivesinikradikaalid ja Y on kange happe anioon, nagu näiteks halogeniid, sulfat- ja sulfonaatanioonid; tsetüültrimetüülammoniumbromiid on katioonsetest pindaktiivsetest ainetest üks, millist võib kasutada;
- 25 (d) amiini soolad valemiga $N^+HR'R''R'''$, kus R radikaalid on identsed või erinevad valikuliselt hüdroksüülitud süsivesinikradikaalid; oktaadetsüülamiinvesinikkloriid on katioonsetest pindaktiivsetest ainetest üks, millist võib kasutada;
- (e) mitteioonsed pindaktiivsed ained, nagu näiteks valikuliselt polüoksüetüleenitud srobitaanestrid, näiteks POLÜSORBAAT 80 või polüoksüetüleenitud alküüleetrid;
30 polüetüleenglükoolstearaat, polüoksüetüleenitud kastoorõli derivaadid, polüglütserool-

estrid, polioksüetüleenitud rasvalkoholid, polioksüetüleenitud rasvhapped või etüleenoksiidi ja propüleenoksiidi kopolümeerid;

(f) amfoteersed pindaktiivsed ained, nagu näiteks betaiini asendatud laurüülühendid; või

(g) punktides (a)-(f) loetletud ühenditest vähemalt kahe ühendi segu.

- 5 Kristallisatsiooni inhibiitori ühes teostusviisis kasutatakse kristallisatsiooni inhibiitorite paari. Sellised paarid sisaldavad näiteks polümeerset tüüpi kilet moodustava aine ja pindaktiivse aine kombinatsiooni. Need ained valitakse eespool kristallisatsiooni inhibiitoritena nimetatud ainete hulgast.

[0112] Kilet moodustava aine ühes teostusviisis on ained polümeerset tüüpi, millisteks
10 on ilma piiranguteta mitmesugust järku polüvinüülpürrolidoon, polüvinüülalkoholid ja vinüülatsetaadi ja vinüülpürrolidooni kopolümeerid.

[0113] Pindaktiivsete ainete ühes teostusviisis on nendeks aineteks ilma piiranguteta need, mis on valmistatud mitteioonisetest pindaktiivsetest ainetest; pindaktiivsete ainete ühes teises teostusviisis on aineks sorbitaani polioksüetüleenitud estrid ja veel ühes
15 teises teostusviisis on nendeks aineteks mitmesugust järku POLÜSORBAAT, näiteks POLÜSORBAAT 80.

[0114] Leiutise ühes teises teostusviisis võivad kilet moodustav aine ja pindaktiivne aine olla mujal nimetatud kristallisatsiooni inhibiitori üldkoguste piirides sarnastes või samasugustes kogustes.

20 [0115] Niiviisi moodustatud paariga on tagatud märkimisväärsel viisil nahal kristallisatsiooni puudumine ja naha või karusnaha kosmeetilise väljanägemise säilumine, st puudub kleepumise kalduvus või kleepunud väljanägemine, seda vaatamata aktiivse materjali suurele kontsentratsioonile.

[0116] Antioksidantide ühes teostusviisis on nendeks aineteks antud alal tavapäraselt
25 kasutatavad ained, millisteks on ilma piiranguteta butüülitud hüdroksüanisool, butüülitud hüdroksütolueen, askorbiinhape, naatriummetabisulfit, propüülgallaat, naatriumtiosulfaat või neist mitte rohkem kui kahe segu.

[0117] Ülalarutletud formulatsiooni adjuvandid on antud alal asjatundjatele hästi tuntud ja need on kaubanduslikult saadaval või need võib tuntud meetoditel valmistada. Need
30 kontsentreeritud kompositsioonid valmistatakse üldiselt, segades nimetatud

komponendid lihtsalt kokku; eelistatult on alguspunktiks see, kus aktiivne materjal segatakse põhilahustiga kokku ja seejärel lisatakse teised ingrediendid või adjuvandid.

[0118] Kasutatud ruumala ei ole piiratud niivõrd, kui võrd manustatud aine on ohutu ja toimib tõhusalt. Tüüpiliselt sõltub kasutatud ruumala looma suurusest ja kehakaalust, samuti aktiivse ühendi kontsentratsioonist, parasiitidega tekitatud nakatumise ulatusest ja manustamisviisist. Mõnes teostusviisis võib rakendatud ruumala olla suureusjärgus umbes 0,3 kuni umbes 5 ml või umbes 0,3 ml kuni umbes 1 ml. Ühes teostusviisis on ruumala kasside korral suurusjärgus umbes 0,5 ml, koerade korral suurusjärgus 0,3 kuni umbes 3 ml, sõltudes looma kehakaalust.

[0119] Leiutise ühes teises teostusviisis võib leiutisekohane pealetilgutatav formulatsiooni anda samuti kauakestva ja laiaulatusliku tõhususe, kui lahus on rakendatud imetajale või linnule. Pealetilgutatavad formulatsioonid manustatakse toopiliselt kontsentreeritud lahuse, suspensioonina, mikroemulsioonina või emulsioonina looma erinevates kohtades, üldiselt kahe öla vahel (pealetilgutatavat tüüpi lahus).

[0120] Pealetilgutatavate formulatsioonide korral võib kandjaks olla vedel vehiikul, nagu kirjeldatud US patendis nr 6,426,333, mis ühes pealetilgutatava formulatsiooni teostusviisis sisaldab lahustit või kaaslahustit, kusjuures lahusti on valitud hulgast, kuhu kuuluvad atsetoon, atsetonitriil, bensüülalkohol, butüüldiglükool, dimetüülatssetamiid, dimetüülformamiid, dipropüleenglükool-n-butüüleeter, propüleenglükoolmonometüüleeter, propüleenglükoolmonoetüüleeter, diisobutüüladiipaat, diisopropüüladiipaat (samuti tuntud kui CERAPHYL 230), , butüül atsetaat, oktüülatssetaat, propüleenkarbonaat, butüleenkarbonaat, dimetüülsulfoksiid, orgaanilised amiidid, sealhulgas dimetüülformamiid ja dimetüülatssetamiid, etanool, isopropanool, metanool, etüleenglükoolmonoetüüleeter, etüleenglükoolmonometüüleeter, monometüülatssetamiid, dipropüleenglükoolmonometüüleeter, vedelad polietüleenglükoolid, propüleenglükool, 2-pürrolidoon, sealhulgas N-metüülpürrolidoon, dietüleenglükoolmonoetüüleeter, etüleenglükool, dietüülftaaltrahvhapeestrid, nagu näiteks dietüülester või diisobutüüladiipaat ja neist lahustitest vähemalt kahe segu ning kaaslahusti on valitud absoluutse etanooli, isopropanooli või metanooli hulgast.

- [0121]** Leiutise ühes teostusviisis on formulatsiooni farmatseutiliselt või veterinaarselt vastuvõetavaks kandjaks C₁-C₁₀ alkoholid või nende estrid (sealhulgas atsetaadid, nagu näiteks etüülatsetaat, butüülatsetaat jms), C₁₀-C₁₈ küllastunud rasvhapped või nende estrid, C₁₀-C₁₈ monoküllastumatud rasvhapped või nende estrid, alifaatsete diastiidide monoestrid või diestrid, glütseroolmonoestrid (näiteks monoglütseriidid), glütserooldiestrid (näiteks diglütseriidid), glütserooltriestrid (näiteks triglütseriidid, nagu näiteks triatsetiin), glükoolid, glükooletrid, glükoolestrid või glükoolkarbonaadid, erinevat järku polüetüülene glükoolid (PEG-id) või nende monoetrid, dieetrid, monoestrid või diestrid (näiteks dietüleenglükoolmonoetüüleeter) või nende segud.
- 5
- [0122]** Vedel kandjavehiikul võib sisaldada valikuliselt kristallisatsiooni inhibiitorit, sealhulgas anioonset pindaktiivset ainet, katioonset pindaktiivset ainet, mitteioonset pindaktiivset ainet, amiinsoola, amfoteerset pindaktiivset ainet või polüvinüülpürrolidooni, polüvinüülalkohole, vinüülatsetaadi ja vinüülpürrolidooni kopolümeere, 2-pürrolidooni, sealhulgas N-metüülpürrolidooni (NMP), dimetüülsulfoksiidi, polüetüleenglükoole, bensüülalkoholi, mannitooli, glütserooli, sorbitooli, polüoksütüleenitud sorbitaanestrid; letsitiini, naatriumkarboksümetüülselluloosi, siinjuures määratletud lahusteid, mis on suutelised pärssima kristallide moodustumist ja akrüülse derivaadid, nagu akrülaadid või metaakrülaadid, samuti teised akrüülmonomeeridest tuletatud polümeerid või nende kristallisatsiooni inhibiitorite segud.
- 10
- [0123]** Peaetilgutatavad formulatsioonid võib valmistada, lahustades aktiivsed ingredientid farmatseutiliselt või veterinaarselt vastuvõetavas vehiikulis. Alternatiivselt võib peaetilgutatava formulatsiooni valmistada aktiivse ingrediendi kapseldamise teel, jättes terapeutilise agensi looma pinnale. Nende formulatsioonide terapeutilise agensi mass on kombinatsioonis varieeruv, sõltudes ravitava peremeeslooma liigist, nakkuse tüübist ja
- 15
- peremehe kehakaalust.
- [0124]** Doosivormid võivad sisaldada umbes 0,5 mg kuni umbes 5 g aktiivset ainet. Doosivormi ühes teostusviisis on doos umbes 1 mg kuni umbes 500 mg aktiivset ainet, tüüpiliselt umbes 25 mg, umbes 50 mg, umbes 100 mg, umbes 200 mg, umbes 300 mg, umbes 400 mg, umbes 500 mg, umbes 600 mg, umbes 800 mg või umbes 1000
- 20
- 30 mg.

[0125] Leiutise ühes teostusviisis on aktiivne aine formulatsioonis kontsentratsiooniga umbes 0,05 % kuni umbes 50 % w/v. Teistes teostusviisides võib aktiivne aine formulatsioonis olla kontsentratsiooniga umbes 0,1 % kuni umbes 30 %, umbes 0,5 % kuni umbes 20 % (w/v) või umbes 1% kuni umbes 10 % (w/v). Leiutise teistes teostusviisides on aktiivne aine formulatsioonis kontsentratsiooniga umbes 0,1 kuni 2 % w/v. Leiutise veel ühes teises teostusviisis on aktiivne aine formulatsioonis kontsentratsiooniga umbes 0,25 kuni umbes 1,5 % w/v. Leiutise veel ühes teises teostusviisis on aktiivne aine formulatsioonis kontsentratsiooniga 1% w/v.

[0126] Leiutise eriti eelistatud teostusviisis on leiutisekohase ühendi annus umbes 0,1 mg/kg kuni umbes 100 mg/kg. Teistes teostusviisides on leiutisekohase ühendi annus umbes 0,5 mg/kg kuni umbes 70 mg/kg, umbes 0,5 mg/kg kuni umbes 50 mg/kg või umbes 0,5 mg/kg kuni umbes 30 mg/kg. Teistes eelistatud teostusviisides on aktiivse ühendi annus umbes 0,5 mg/kg kuni umbes 30 mg/kg, 0,5 mg/kg kuni umbes 20 mg/kg või 0,5 mg/kg kuni umbes 10 mg/kg. Veelgi tüüpilisemalt on aktiivsete ühendite annused mõnes teostusviisis umbes 0,1 mg/kg kuni 5 mg/kg, 0,1 mg/kg kuni umbes 3 mg/kg või umbes 0,1 mg/kg kuni umbes 1,5 mg/kg. Leiutise veel teistes teostusviisides võib annus olla niivõrd väike, kui 0,1 mg/kg (0,2 mg/ml), umbes 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), umbes 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), umbes 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), umbes 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), umbes 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), umbes 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), umbes 0,88 mg/kg (0,16 mg/ml), umbes 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml), umbes 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

[0127] Leiutise üks teine teostusviis käsitleb meetodit loomal endoparasiitse ründe või nakkuse ravimiseks, hõlmates abivajavale loomale leiutise ühendi efektiivse koguse manustamist. Osutunud on, et leiutise ühenditel on ülimalt hea endoparasiitide vastane tõhusus ja eriti nende endoparasiitide vastane tõhusus, millised on resistentsed makrotsükliiliste laktooni klassi kuuluvate ühendite suhtes. Näiteks on osutunud, et leiutise ühendil on ülimalt hea tõhusus lammastel ivermektiini-resistentsete endoparasiitide suhtes. Joonisel fig 2 on näidatud, et suukaudselt annusena 1,5 mg/kg või 3 mg/kg manustatud leiutise ühendil (ühend 3.024) on ivermektiini resistensete tüvede *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* ja *Trichostrongylus columbriformi*

vastane suurem, kui 95 % efektiivsus. Sellele vastupidi, suukaudselt annusena 0,2 mg/kg manustatud ivermektiin oli peaaegu täielikult inaktiivne *Haemonchus contortus*'e vastu, vähem, kui 30 %-lise efektiivusega *Ostertagia circumcincta* vastu ja vähem, kui 60 %-lise efektiivsusega *Trichostrongylus columbriformis*'e vastu. Üllatav on see, et leiutise ühendid on ülimalt efektiivsed nende endoparasiitise vastu, mis on 5 ivermektiini suhtes resistentsed, mis on teatavasti üks kõige tõhusam endo- ja ekto-parasiitide vastane aktiivne aine.

[0128] Seega on leiutise ühes teostusviisis esitatud meetod loomal endoparasiitse ründe või nakkuse ravimiseks, hõlmates abivajavale loomale leiutise anthelmintse ühendi efektiivse koguse manustamist kombinatsioonis selgrootu GABA retseptorite aktivaatorite, sealhulgas avermektiini või milbemütsiini efektiivse kogusega. Avermektiinideks, milliseid võib leiutise ühendite kombinatsioonis kasutada, on ilma piiranguteta abamektiin, dimadektiin, doramektiin, emamektiin, eprinomektiin, ivermektiin, latidektiin, lepimektiin ja selamektiin. Milbemütsiini ühenditeks, millised võib leiutise 15 ühenditega kombinatsioonis kasutada, on ilma piiranguteta milbemekiin, milbemütsiin D, moksidektiin ja nemadektiin. Samuti on hõlmatud nimetatud avermetiinide ja milbemütsiinide 5-okso ja 5-oksiimi derivaadid.

[0129] Ühes teostusviisis võib leiutise ühendeid ja kompositsioone kasutada endoparasiitse nakkuse või ründe ravimiseks, mis on tekitatud selliste endoparasiitidega, kuid 20 mitte piiravalt, nagu *Anaplotsefala* (*Anoplotsefala*), *Ancylostoma*, *Aneator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, 25 *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oksüuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toksocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria* ja nende kombinatsioonid.

[0130] Leiutise eriti eelistatud teostusviisis on leiutise ühendeid ja kompositsioone 30 kasutatud *Dirofilaria immitis*'ega tekitatud nakkuse ravimiseks või ennetamiseks. Ühes

teises teostusviisis on leiutise ühendeid ja kompositsioone kasutatud *Dirofilaria repens*'i tekitatud nakkuse ravimiseks või ennetamiseks.

[0131] Leiutise ühes teises teostusviisdis on helmindiks *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*,
5 *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* ja nende kombinatsioonid.

[0132] Leiutise üks teine teostusviis käsitleb meetodit abivajaval loomal ektoparasiitse ründe või nakkuse ravimiseks, hõlmates abivajavale loomale leiutise ühendi efektiivse koguse manustamist.

[0133] Ühes teostusviisis on nakkus või ründe tekitanud kirbud, puugid, lestad, sääsed,
10 kärbsed, täid, porikärbsed ja nende kombinatsioonid.

[0134] Veel ühes teises teostusviisis on esitatud meetod loomal ektoparasiitse ründe või nakkuse ravimiseks, hõlmates abivajavale loomale leiutise anthelmintse ühendi efektiivse koguse manustamist kombinatsioonis avermektiini või milbemütsiini aktiivse aine efektiivse kogusega.

[0135] Leiutise teatud teostusviisides võib leiutise ühendeid kasutada taimede või saagi
15 kaitsmiseks. Teistes teostusviisides võib ühendeid kasutada ümbritseva keskkonna pindade ja struktuuride töötlemiseks.

[0136] Ühendeid valemiga (I) või nende sooli võib kasutada nii nagu nad on või nende
20 preparaatide (formulatsioonide) vormis kombinatsioonis teiste aktiivsete ainetega, nagu näiteks insektitsiide, attraktorite, sterilantide, akaritsiidide, nematitsiidide ja kasvu regulaatoritega.

[0137] Bacteritsiidideks on ilma piiranguteta bronopool, diklorofeen, nitrapüriin, nikli
25 dimetüülditiokarbamaat, kasugamütsiin, octilinoon, furankarboksüülhape, oksütetra- tsükliin, probenasool, streptomütsiin, tekloftalaam, vasksulfaat ja teised vasepreparaadid.

[0138] Insektitsiidideks/akaritsiidideks/nematitsiidideks on need ühendid, mis on
nimetatud US patentides nr 7,420,062 ja 7,001,903, US patenditaotluses 2008/0234331, antud alal asjatundjatele teadaolevates kirjandusallikates ja ühendid, millised on rühmitanud IRAC (Insecticide Resistance Action Committee). Insektitsiidide/akarit-

siidide/nematitsiidide näideteks on ilma piiranguteta karbamaadid; triasemaat; organofosfaadid; tsükloдиеeni organokloriidid; fenüülpürasoolid; DDT; metoksükloor; püretroidid; püretriinid; neonikotinoiidid; nikotiin; bensultap; kartapvesinikkloriid; nereistoksiini analoogid; spinosüünid; avermektiinid ja milbemütsiinid; juveniil hormooni analoogid; fenoksükarb; fenoksükarb; alküülhalogeniidid; kloropikriin; sulfu-
 5 rüülfluoriid; krüoliit; pümetrosiin; flonikamiid; klofentesiin; heksütiasoks; etoksasool; *Bacillus sphaericus*; diafentiuroon; organotiinmititsiidid; propargiit; tetradifoon; kolorfenapüür; DNOC; bensoüüluuread; buprofeesiin; küromasiin; diatsüülhüdrasiinid; asadirahtiin; amitraas; hüdrametüülnon; atsekinotsüül; fluakrüpiirim; METI akaritsii-
 10 did; rotenoon; indoksakarb; metaflumisoon; tetroonhappe derivaadid; aluminiumfosfiid; tsüaniid; fosfiin; bifenasaat; fluoroatsetaat; P450-sõltuvad monooksügenaasi inhibiitorid; esteraasi inhibiitorid; diamiidid; bensoksimaate hinometionaat; dikofoo; püridalüül; booraks; tartaremeet; fumigandid, nagu näiteks metüülbromiid; ditera; klandosaan; sinkotsiin.

15 **[0139]** Ühendid valemiga (I) võivad olla formuleeritud mitmesugustel viisidel, seda sõltuvalt prevaleerivatest bioloogilistest ja/või keemikalis-füüsikalistest parameetritest. Võimalike sobivate formulatsioonide näideteks on: märguvad pulbrid (WP), vees lahustuvad pulbrid (SP), vees lahustuvad kontsentraadid, emulgeeritavad kontsentraadid (EC), emulsioonid (EW), nagu näiteks õli-vees ja vesi õlis emulsioonid, pihus-
 20 tatavad lahused, suspensiooni kontsentraadid (SC), õli või vee alusel dispersioonid, õliga segunevad lahused, kapselduspensioonid (CS), tolmud (DP), seemneid katvad produktid, graanulid laialikülvamiseks ja pinnased kasutamiseks, graanulid (GR) mikrograanulite vormis, pihustusgraanulid, kaetud graanulid ja adsorptsioonigraanulid, vees disperseeruvad graanulid (WG), vees lahustuvad graanulid (SG), ULV formulatsioonid,
 25 mikrokapslid ja vahad.

[0140] Valemiga (I) ühendite tahked vormid võib valmistada antud alal tuntud meetoditel, vt näiteks Byrn et al., "Solid-State Chemistry of Drugs", 2nd Edition, SSCI Inc., (1999); Glusker et al., "Crystal Structure Analysis - A Primer", 2nd Edition, Oxford University Press, (1985).

- [0141] Nimetatud formulatsioonid võib valmistada iseenesest tuntud meetoditel, näiteks segadeds aktiivsed ühendid kokku vähemalt ühe lahusti või lahjendiga, emulgaatori, dispersandi ja/või siduja või kinnitiga, vesirepellandiga ja valikuliselt ühe või mitme kuivataja, UV stabilisaatori, värvaine, pigmenti ja teiste töötlemise abiainetega.
- 5 [0142] Need individuaalsed formulatsiooni tüübid on põhimõtteliselt tuntud ja neid on kirjeldatud näiteks algallikates: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], kd 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4. väljaanne 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulatsioonid ", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.
- 10 [0143] Formuleerimise vajalikud abiained, nagu näiteks inertsed materjalid, pindaktiivsed ained, lahustid ja teised lisandid on samuti tuntud ja neid on kirjeldatud näiteks algallikates: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2nd Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Lahustid Guide", 2nd Ed., Interscience, 15 N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Entsüklopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active etüülene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. 20 Hauser Verlag, Munich, 4th Ed. 1986.
- [0144] Niisutuvad pulbrid on preparaadid, mis on disperseeritavad ühtlaselt vees ja mis lisaks ühenditele valemiga (I) sisaldavad veel lisaks lahjendile või inertsele ainele ioonseid ja/või mitteioonseid pindaktiivsed ained (niisutid, dispersandid), näiteks polüoksüetüülitud alküülfenoolid, polüoksüetüülitud rasvalkoholid, polüoksüetüülitud 25 rasvamiinid, rasvalkoholi polüglükooleetri sulfaadid, leelissulfonaadid või alküülben-seensulfonaadid, naatriumlignosulfonaat, naatrium-2,2'-dinaftüülmetaan-6,6'-disulfo-naat, naatrium dibutüül-naftaleensulfonaat või muu naatriumoleoüülmetüültaurinaat. Märgevate pulbrite valmistamiseks peenestatakse valemiga (I) ühendid, kasutades selleks tavapäraseid vahendeid, näiteks haamerveskeid, puhurveskeid ja õhujoaveskeid

ja need segatakse formulatsiooni aibainetega, seda kas samaaegselt või pärast jahvatamist.

[0145] Emulgeeritava kontsentraadid valmistatakse, lahustades näiteks valemiga (I) ühendid orgaanilises lahustis, näiteks butanoolis, tsükloheksanoonis, dimetüülformamiidis, ksüleenis või muus kõrgema keemispunktiga aromaatses lahustites või 5 süsivesinikes või nende segudes, lisades veel ühe või mitu ionset ja/või mitteioonset pindaktiivset ainet (emulgaatorit). Emulgaatoriteks, millised võib kasutada, on näiteks alküülarüülsulfoonhapete kaltsiumisoolad, nagu näiteks kaltsiumdodetsüülben- seensulfonaat või mitteioonsed emulgaatorid, nagu näiteks rasvhappe polüglükool- 10 estrid, alküülarüülpolüglükooleetrid, rasvalkoholi polüglükooleetrid, propüleenoksiid/etüleenoksiidkondensaadid, alküülpolüleetrid, sorbitaanestrid, nagu näiteks sorbitaanrasvhappe estrid või polüetüleensorbitaanestrid, nagu näiteks polüetüleensorbitaan rasvhappe estrid

[0146] Tolmud saadakse jahvatades aktiivse aine koos peenestatud tahkete ainetega, 15 näiteks talgi või looduslike savidega, nagu näiteks kaoliini, bentoniidi või pürofülliidi või diatomeemudaga.

[0147] Suspensiooni kontsentraadid võivad olla vee või õli alusel. Need võib valmistada näiteks märgjahvatamise teel, kasutades kaubanduslikult saadaolevaid helmesveskeid, lisades vajaduse korral pindaktiivsed ained, nagu näiteks need, mis olid nimetatud 20 eespool, näiteks teiste formulatsioonitüüpide korral.

[0148] Emulsioonid, näiteks õli-vees emulsioonid (EW) võib valmistada näiteks segisteid, kolloidveskeid ja/või staatilisi segisteid kasutades, kasutades seejuures veelisi orgaanilisi lahusteid ja kus asjakohane, siis eespoolnimetatud pindaktiivseid aineid, näiteks teist tüüpi formulatsioonide korral.

[0149] Graanulid võib valmistada, kas pihustades ühendid valemiga (I) imavale, 25 granuleeritud inertsele materjalile või kandes aktiivse aine kontsentraadid sidujaid, näiteks polüvinüülalkoholi, naatriumpolüakrülaati või alternatiivselt miinraalõlisisid kasutades kandjate, nagu näiteks liiva, kaoliniitide või granuleeritud inertse materjali pinnale. Sobivad aktiivsed ained võib ka granuleerida viisil, mis on rakendatav väetise- 30 graanulite tootmiseks, soovi korral segatuna kokku väetistega.

- [0150] Vee dispergeeruvad graanulid valmistatakse reeglina tavapäraste protsessidega, nagu näiteks pihustuskuivatamine, keevkiht-granuleerimine, ketasgranuleerimine, suure kiirusega mikserites segamine ja ilma tahke inertse materjalita ekstrusioon. Ketas-, keevkiht-, ekstruuder- ja pihustusgraanulite saamist vt näiteks algallikates "Spray-Drying Handbook" 3rd ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, lk 147 et seq.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York 1973, p. 8-57. Üldiselt hõlmab agrookeemiline valmistamine vahemikku, kus ühendid valemiga (I) moodustavad massi järgi umbes 0,1 kuni umbes 99 % ja umbes 0,1 to umbes 95 %.
- 10 [0151] Valemiga (I) ühendite kontsentratsioon märguvates pulbrites on massi järgi näiteks umbes 10 kuni umbes 90 %, kus ülejäänud osa 100 %-ni moodustavad tavapärased formulatsiooni komponendid. Emulgeeritavate kontsentratsioonide korral võib valemiga (I) ühendite kontsentratsioon olla massi järgi vahemikus umbes 1 % kuni umbes 90 % ja umbes 5 % kuni umbes 80 %. Tolmude vormis formulatsioonid võivad
- 15 sisaldada valemiga (I) ühendit massi järgi umbes 1 % kuni umbes 30 % ja umbes 5 % kuni umbes 20 %. Pihustatavad lahused sisaldavad valemiga (I) ühendeid massi järgi umbes 0,05 % kuni umbes 80 % ja umbes 2 % kuni umbes 50 %. Vees dispergeeruvate graanulite korral on neis valemiga (I) ühendite sisaldus sõltuv osaliselt sellest, kas ühendid valemiga (I) on vedelas või tahkes vormis ja milliseid granuleerimise abiaineid, täiteaineid jms on kasutatud. Vees dispergeeruvad graanulid sisaldavad ühendeid valemiga (I) massi järgi umbes 1 % kuni umbes 95 % ja umbes 10 % kuni umbes 80 % .
- 20 [0152] Lisaks sellele sisaldavad valemiga (I) ühendite ülalnimetatud formulatsioonid vastavalt vajadusele kleepaineid, niisuteid, dispergeerivaid aineid, emulgaatoreid, läbitungivaid aineid, säilitusaineid, külmumisvastaseid aineid, lahusteid, täiteaineid, kandjaid, värvaineid, vahuvastaseid aineid, aurustumise inhibiitorid, pH regulaatoreid ja viskoossuse regulaatoreid, mis on igal üksikjuhul tavapärase ained.
- [0153] Leiutise ühenditele võivad olla lisatud veel farmatseutiliselt ja veterinaarselt aktiivsed ingrediendid. Mõnes teostusviisis võivad täiendavateks aktiivseteks aineteks olla üks või mitu parasititsaalset ühendit, sealhulgas akaritsiidid, anthelmindid,

endektotsiidid ja insektitsiidid. Parasiidivastased agensid võivad olla mõlemad, ekto-parasititsaalsed ja endoparasititsaalsed agensid.

[0154] Täiendavad farmatseutilised ained, mis võivad olla leiutise kompositsioonidesse koos anthelmintsete ühenditega lisatud, on antud alal hästi tuntud (vt näiteks Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) või The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) ja nende hulga kuuluvad ilma piiranguteta akarboos, atsepromasiinmaleaat, atsetaminofeen, atsetasolamiid, atsetasolamiidnaatrium, äädikhape, atsetohüdroksamiidhape, atsetüültsüsteiin, atsitreiin, atsükloviir, albendasool, albuteroolsulfaat, alfentaniil, allopurinool, alprasolaam, altrenogest, amantadiin, amikatsiinsulfaat, aminokapronhape, aminopentamiidvesiniksulfaat, aminofülliin/teofülliin, amiodaroon, amitriptüliin, amlodipiin besülaad, ammonium kloriid, ammoniummolübdenaat, amoksitsilliin, klavulanaatkaalium, amfoteritsiin B desoksükolaat, lipiidipõhine amfoteritsiin B, ampitsilliin, amproolium, antatsiidid (suukaudsed), antiveniin, apomorfoon, apramütsiinsulfaat, askorbiinhape, asparaginaas, aspiring, atenool, atipamesool, atrakuuriumbesülaad, atropiinsulfaat, aurnofiin, aurotioglükoos, asaperoon, asatiopriin, asitromütsiin, baklofeen, barbituaadid, benasepriil, betametasoon, betanekookloriid, bisakodüül, vismutsubsalitsülaad, bleomütsiinsulfaat, boldenoonundetsüülenaad, bromiidid, bromokriptiinmesülaad, budenosiid, buprenorfiin, buspiroon, busulfaan, butorfanooltartraat, kabergoliin, kaltsitoniinsalmon, kaltsitrool, kaltsiumi soolad, kaptopriil, carbenitsilliin-indanüülnaatrium, karbimasool, karboplatiin, karnitiin, karprofeen, karvedilool, tsefadrokstiil, tsefasoliinnaatrium, tsefiksiim, klorsuloon, tsefoperasoonnaatrium, tsefotaksiimnaatrium, tsefotetaandinaatrium, tsefoksitiinnaatrium, tsefpodoksiimproksetiil, tseftasidiim, tseftiofuurnaatrium, tseftiofuur, tseftiaksoonnaatrium, tsefalexin, tsefalosporiinid, tsefapiriin, puusüsi (aktiveeritud), kloorambutsiil, klooramfenikool, kloordiasepoksiid, kloordiasepoksiid +/- klidiiniumbromiid, klorotiasiid, kloorfeniramiinmaleaat, kloorpromasiin, kloorpropamiid, kloortetratsükliin, korioongonadotropiin (HCG), kroom, tsimetidiin, tsiprofloksatsiin, tsisapriid, tsisplatiin, tsitraatsoolad, claritromütsiin, klemastiinfumaraat, klenbuterool, klindamütsiin, klofasimiin, klomipramiin, klaonasepaam, klonidiin, kloprostenoolnaatrium, klorasepaatdikaalium,

klorsuloon, cloksatsilliin, kodeiinfosfaat, kolhitsiin, kortikotropiin (ACTH),
kosüntropiin, tsüklofosfamiid, tsüklosporiin, küproheptadiin, tsütarabiin, dakarbasiin,
daktinomütsiin/aktinomütsiin D, daltepariinnaatrium, danasool, dantroleennaatrium,
5 dapsoon, dekokinaat, deferoksamiinmesülaad, derakoksiib, desloreliinatsetaad, desmo-
pressiinatsetaad, desoksükortikosteronpivalaad, detomidiin, deksametasoon, dekspante-
nool, deksrasoksaan, dekstraan, diasepaam, diasoksiid (suukaudne), dikloorfenamiid,
diklofenaknaatrium, dikloksatsilliin, dietüülkarbamasiintsitraad, dietüülstilbestrool
(DES), difloksatsiin, digoksiin, dihüdrotahüsterool (DHT), diltiaseem, dimenhüdrinaat,
dimerkaprool/BAL, dimetüülsulfoksiid, dinoprosttrometamiin, difenüülhüdramiin,
10 disopüramiidfosfaat, dobutamiin, dokusaad/DSS, dolasetroonmesülaad, domperidoon,
dopamiin, doramektiin, doksapraam, doksepiin, doksorubitsiin, doksütsükliin, edetaat-
kaltsiumdinaatrium.kaltsium EDTA, edrofooniumkloriid, enalapriil/enalapriilaad,
enoksapariinnaatrium, enrofloksatsiin, efedriisulfaat, epinefriin, epoetiin/erütropoietiin,
epinomektiin, epsipranteel, erütromütsiin, esmolool, estradiooltsüpionaad, etaküünhape/
15 etakrünaatnaatrium, etanool (alkohol), etidronaatnaatrium, etodolak, etomidaad,
eutanaasia agensid w/pentobarbitaal, famotidiin, rasvhapped (põhilised/oomega),
felbamaad, fentanüül, raud(II)sulfaat, filgrastiim, finasteriid, fiproniil, florfenikool,
flukonasool, flutsütosiin, fludrokortisoonatsetaad, flumaseniil, flumetasoon, fluniksiin-
meglumiin, fluorouratsiil (5-FU), fluoksetiin, flutikasoonpropionaad, fluvoksamiin-
20 maleaad, fomepisoool (4-MP), furasolidoon, furosemiid, gabapentiin, gemtsitabiin,
gentamitsiinsulfaat, glimepiriid, glipisiid, glukagoon, glükokortikoidained,
glükosamiin/hondroitiinsulfaat, glutamiin, glüburiid, glütseriin (suukaudne),
glükopürrolaad, gonadoreliin, grisseofulviin, guaifenesiin, halotaan, hemoglobiin
glutamer-200 (OKSÜGLOBIN®®), hepariin, hetatärklis, hüaluroonaatnaatrium, hüdra-
25 saliin, hüdroklorotiasiid, hüdrokodoonbitarraad, hüdrokortisoon, hüdroomorfoon,
hüdroksüüurea, hüdroksüsiin, ifosfamiid, imidaklopriid, imidokarbdiopropinaad,
impeneem-tsilastatiinnaatrium, imipramiin, inamrinoonlaktaad, insuliin, interferoon
alfa-2a (inimese, rekombinantne), jodiid (naatrium/kaalium), ipekak (siirup), ipodaat-
naatrium, rauddekstraan, isofluraan, isoproterenool, isotretinoiin, isoksupriin, itrako-
30 nasool, ivermektiin, kaolin/pektiin, ketamiin, ketokonasool, ketoprofeen, ketorolak-

trometamiin, laktuloos, leuproliid, levamisool, levetiratsetaam, levotüroksiinnaatrium, lidokaiin, linkomütsiin, liotüroniinnaatrium, lisinopriil, lomustiin (CCNU), lufenuroon, lüsiin, magneesium, mannitool, marbofloksatsiin, meklooretamiin, meklisiin, meklofenamiinhape, medetomidiin, keskmise ahelapikkusega triglyütseriidid, med-
5 roksüprogesteroonatsetaat, megestroolatsetaat, melarsomiin, melatoniin, meloksikaan, melfalaan, meperidiin, merkaptopuriin, meropeneem, metformiin, metadoon, meta- solamiid, metenamiinmandelaat/hippuraat, metimasool, metioniin, metokarbamool, metoheksitaalnaatrium, metotreksaat, metoksüfluraan, metüleensinine, metüülfenidaat, metüülprednisoloone metoklopramiid, metoprolol, metronidaksool, meksiletiine
10 mibolerloon, midasolaammilbemütsiinoksiim, mineraalõli, minotsükliin, misoprostool, mitotaan, mitoksantroon, morfiinsulfaat, moksidektiin, naloksoon, mandroloon- dekanooat, naprokseen, analgeetiline narkootiline (opiaaatne) agonist, neomütsiin- sulfaat, neostigmiin, niatsinamiid, nitasoksaniid, nitenpüraam, nitrofurantoiin, nitro- glütseriin, nitroprussiidnaatrium, nisatidiin, novobiotsiinnaatrium, nüstatiin, oktreotiid-
15 atsetaat, olsalasiinnaatrium, omeprosool, ondansetroon, antidiarröa opiaat, orbiflok- satsiin, oksatsilliinnaatrium, oksasepaam, oksibütüniinkloriid, oksümorfoon, oksütretratsükliin, oksütotsiin, pamidronaatdinaatrium, pankreplipaa, pankuroonium- bromiid, paromomütsiinsulfaat, parosetiin, pentsillamiin, üldinformatsiooni penitsil- liinid, penitsilliin G, penitsilliin V kaalium, pentasokiin, pentobarbitaalnaatrium, pento-
20 saanpolüsulfaatnaatrium, pentoksifülliin, pergoliidmesülaad, fenobarbital, fenoksübens- amiin, feüülbutasoon, fenüülefriin, fenüpropanolamiin, fenütöiinnaatrium, feromoonid, parenteraalne fosfaat, fütonadioon/vitamiin K-1, pimobendaan, piperasiin, pirlimütsiin, piroksikaam, polüsulfaatglükosaminoglükaan, ponasuriil, kaalium kloriid, pralidoksiim- kloriid, prasosiin, prednisoloon/prednisoon, primidoon, prokainamiid, prokarbasiin,
25 prokloorperasiin, propanteliinbromiid, propioonibacterium akne süstimiseks, propofool, propranolool, protamiinsulfaat, pseudoefedriin, hüdrofiilne psülliummutsilloid, püridostigmiinbromiid, pürilamiinmaleaad, pürimetamiin, kinakriin, kinidiin, ranitidiin, rifampiin, s-adenosüül-metioniin (SAME), saliin/hüperosmootne laksatiiv, selamektiin, selegiliin/1-deprenüül, sertraliin, sevelameer, sevofluraan, silümarin/piimaohakas,
30 naatriumvesinikkarbonaad, naatriumpolüstüreensulfonaad, naatriumstiboglükonaad,

naatriumsulfaat, naatriumtiosulfaat, somatotropiin, sotalool, spektinomütsiin, spirono-
laktoon, stanosolool, streptokinaas, streptosotsiin, suktsimeer, suktsiinüülkoliinkloriid,
sukralfaat, sufentaniilsitraat, sulfakloorpüridasiinnaatrium, sulfadasiin/trimetopriim,
sulfametoksasool/trimetopriim, sulfadimentoksiin, sulfadimetoksiin/ormetopriim, sulfa-
5 salasiin, tauriin, tepoksaliin, terbinafliin, terbutaliinsulfaat, testosteroon, tetratsükliin,
tiatseetarsamiidnaatrium, tiamiin, tioguaniin, tiopentaalnaatrium, tiotepa, türotropiin,
tiamuliin, tikartsilii dinaatrium, tiletamiin /solasepaam, tilmocksiin, tioproniin, tobra-
mütsiinsulfaat, tokainiid, tolasoliin, telfenamiinhape, topiramaat, tramadool, trimtsino-
loonatsetoniid, trientiin, trilostaan, trimepraksiintartraat w/prednisoloon, tripeleenniin,
10 tülosiin, urdosiool, valproiinhape, vanaadium, vankomütsiin, vasopressiin, veku-
rooniumbromiid, verapamiil, vinblastiin sulfaat, vinkristiinsulfaat, vitamiin E/seleen,
warfariinnaatrium, ksülasiin, üohimbiine safirlukast, sidovudiin (AZT), tsinkatsetaat/
tsinisulfaat, sonisamiid ja nende segud.

[0155] Leiutise ühes teostusviisis võib arüülpürasooli ühendid, nagu näiteks antud alal
15 tuntud fenüülpürasoolid leiutise anthelmintsete ühenditega kombineerida. Selliste
arüülpürasooli ühendite näideteks on ilma piiranguteta need, mis on kirjeldatud US
patentides nr 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 ja
6,998,131. Eriti eelistatud arüülpürasooli ühendiks on fiproniil.

[0156] Leiutise ühes teises teostusviisis võivad olla leiutise kompositsioonidele lisatud
20 üks või mitu makrotsüklist laktooni või laktaami, mis toimivad akaritsdiidse,
anthelmintse ja/või insektitsiidse ainenä.

[0157] Makrotsüklistest laktoonideks on ilma piiranguteta avermektiinid, nagu näi-
teks abamektiin, dimadektiin, doramektiin, emamektiin, eprinomektiin, ivermektiin,
latidektiin, lepimektiin, selamektiin ja ML-1,694,554 ja milbemütsiinid, nagu näiteks
25 milbemekiin, milbemütsiin D, moksidetiin ja nemadektiin. Samuti on hõlmatud nende
avermektiinide ja milbemütsiinide 5-okso ja 5-oksiimi derivaadid. Arüülpürasooli
ühendite ja makrotsüklistest laktoonide näideteks on ilma piiranguteta need, mis on
kirjeldatud US patentides nr 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 and 6,998,131.

[0158] Makrotsüklistest laktooni ühendid on antud alal tuntud ja need on kaubandus-
30 likult hõlpsasti saadaval või need on antud alal tuntud meetoditel sünteesitavad. Viidata

võib ulatuslikult saadaolevale tehnilisele ja kaubanduslikule kirjandusele. Avermektiinide, ivermektiinide ja abamektiinide osas võib viidata näiteks järgmistele töödele: "Ivermektiin and Abamektiin", 1989, M.H. Fischer ja H. Mrozik, William C. Campbell, avaldanud Springer Verlag., or Albers-Schönberg et al. (1981),
5 "Avermektiini Struktuuri Määratlus", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221.
Doramektiinide osas vt "Veterinary Parasitology", kd 49, nr 1, juuli 1993, 5-15.
Milbemütsiinide osas vt viiteid, *inter alia*, Davies H.G. et al., 1986, "Avermektiin and
Milbemütsiin", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of
Milbemütsiin from Avermektiin, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, U.S. Patent No.
10 4,134,973 and EP 0 677 054.

[0159] Makrotsüklilised laktoonid on kas loodulikud produktid või on nende poolsünteetilised derivaadid. Avermektiinide ja milbemütsiinide struktuurid on väga lähedased, nad jagavad näiteks keerulist 16-liikmelist makrotsüklilist laktooni ringi. Looduslikud avermektiinide produktid on avaldatud US patendis nr 4,310,519 ja 22,23-dihüdro avermektiini ühendid on avaldatud US patendis nr 4,199,569. Samuti võib muuhulgas nimetada US patente nr 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, UK patenditaotlust 1 390 336, EP 0 002 916 ja Uus-Meremaa patenti nr 237 086. Looduslikult esinevaid milbemütsiine on kirjeldatud US patendis nr 3,950,360, samuti mitmesugustes töödes, mille kohta viite võib leida käsiraamatus "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed.,
20 Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidektiini on kirjeldatud algallikas "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Siia klassi kuuluvate ühendite poolsünteetilised derivaadid on antud alal hästi tuntud ja neid on kirjeldatud näiteks US patentides nr 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719,
25 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 and EP 0 667 054.

[0160] Leiutise ühes teises teostusviisis võivad kompositsioonid sisaldada akaritsiidide või insektitsiidide klassi, mis on tuntud putuka kasvuregulaatoritena (IGR-id). Sellesse rühma kuuluvad ühendid on antud alal asjatundjatele hästi tuntud ja esindavad
30 ulatuslikult erinevaid keemilisi klasse. Kõik need ühendid toimivad, sekkudes kahjur-

putukate arengusse ja kasvu. Putukate kasvuregulaatoreid on kirjeldatud näiteks US patentides nr 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 või UK 2 140 010, samuti US patentides nr 6,096,329 and 6,685,954.

[0161] Ühes teostusviisis on IGR, mis võib olla kompositsiooni lisatud, ühend, mis
5 jäljendab juveniilset hormooni. Juveniilse hormooni mimeetide näideteks on asadirahtiin, diofenolaan, fenoksükarb, hüdropreen, kinopreen, metopreen, püriproksüfeen, tetrahüdroadirahtiin ja 4-kloro-2(2-kloro-2-metüül-propüül)-5-(6-jodo-3-püridüülmetoksü)püridasiin-3(2H)-oon. Eriti eelistatud teostusviisis sisaldavad leiutise kompositsioonid metopreen või püriproksüfeeni.

[0162] Ühes teises teostusviisis võivad leiutise ühendid sisaldada IGR ühenidt, mis on
10 hitiini sünteesi inhibiitor. Hitiini sünteesi inhibiitoriteks on klorofluasuroon, cküromasiin, diflubensuroon, fluazuroon, flutsükloksuroon, flufenoksuroon, heksaflumooron, lufenuroon, tebufenosiid, teflubensuroon, triflumooron, novaluroon, 1-(2,6-difluorobensoüül)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometüül)fenüüluurea, 1-(2,6-difluoro-benso-
15 üül)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoksü)-fenüüluurea ja 1-(2,6-difluorobensoüül)-3-(2-fluoro-4-trifluorometüül)fenüüluurea.

[0163] Leiutise veel ühes teises teostusviisis võivad leiutise kompositsioonidele olla
lisatud samuti adultitsiidinsektitsiidid ja -akaritsiidid. Nende hulka kuuluvad püretriinid
(millisteks on kineriin I, kineriin II, jasmoliin I, jasmoliin II, püretriin I, pürehriin II ja
20 nende segud) ja püretroidid ja karbamaadid, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, benomüül, karbanolaat, karbarüül, karbofuraan, mettiokarb, metolkarb, promatsüül, propoksuur, aldikarb, butokarboksiim, oxksmüül, tiokarboksiim ja tiofanoks.

[0164] Mõnes teostusviisis võivad leiutise kompositsioonid sisaldada ühte või mitut
anteinematoodagensi, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, bensimidiasoolide, imidasotia-
25 soolide, tetrahüdropürimidiinide ja organofosfaadi klassi kuuluvaid aktiivseid ühendeid. Mõnes teostusviisis võivad olla kompositsioonidesse lisatud bensimidiasoolid, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, tiabendasool, kambendasool, parbendasool, oksibendasool, mebendasool, flubendasool, fenbendasool, oksfendasool, albendasool, tsüklobendasool, febanteel, tiofanaat ja selle o,o-dimetüülanaloog.

[0165] Teistes teostusviisides võib kompositsioonidesse olla lisatud imidasotiasooli ühendid, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, tetramisool, levamisool ja butamisool. Veel teistes teostusviisides võivad leiutise kompositsioonid sisaldada tetrahüdropürimidiini aktiivseid agense, kuid mitte piiravalt, püranteeli, oksanteeli ja moranteeli. Sobivateks organofosfaadi aktiivseteks agensideks, kuid mitte piiravalt on kumafoss, trikloorfoon, haloksoon, naftalofoss ja diklorovoss, heptenofoss, mevinfoss, monokrotofoss, TEPP ja tetraklorovinfoss.

[0166] Teistes teostusviisides võivad kompositsioonid sisaldada antinematoodseid ühendeid fenotiasiini ja piperasiini neutraalsete ühenditena või erinevates soolavormides, dietüülkarbamasiini, fenoole, nagu näiteks disofenooli, arseeni ühendeid, nagu näiteks arsenamiidi, etanoolamiine, nagu näiteks befeeniumi, teeniumklosülaati ja metüridiini; tsüaniinvärve, sealhulgas pürviiniumkloriidi, pürviiniumpamoaati ja ditiasaniinjodiidi; isotiotsüanaate, sealhulgas bitoskanaati, suramiinnaatriumi, ftalofüüni ja mitmesuguseid loodulikkeprodukte, sealhulgas, kuid mitte piiravalt, hügromütsiin B, α -santoniini ja and kaniinhapet.

[0167] Teistes teostusviisides võivad leiutise kompositsioonid sisaldada antitrematoodseid aineid. Sobivateks antitrematoodseteks aineteks on, kuid mitte piiravalt miratsiilid, nagu näiteks miratsiil D ja mirasaan; prasikanteel, klonasepaam ja selle 3-metüül-derivaadid, oltipraas, lukantoon, hükantoon, oksamnikiin, amoskanaat, niridasool, nitroksüniil, mitmesugused antud alal tuntud bisfenooli ühendid, sealhulgas heksaklorofeen, bitionool, bitionoolsulfoksiid ja meniklofolaan; mitmesugused salitsüülaniliidi ühendid, sealhulgas tribromsalaan, oksüklosaniid, klioksaniid, rafoksaniid, brotianiid, bromoksaniid ja closanteel; triklabendasool, diamfenetiid, klorsuloon, hetoliin ja emetiin.

[0168] Samuti võib leiutise kompositsioonides kasutada antitsetodaalseid ühendeid, sealhulgas, kuid mitte piiravalt arekliin mitmesugustes soolavormides, bunamidiin, niklosamiid, nitroskanaat, paromomütsiin ja paromomütsiin II.

[0169] Veel teistes teostusviisides võivad leiutise kompositsioonid sisaldada teisi aktiivseid ained, mis on toimivad tõhusalt artropoodparasiitide vastaselt. Sobivateks aktiivseteks aineteks on ilma piiranguteta bromotsükleen, kloordaan, DDT, endosulfaan,

lindaan, metoksükloor, toksafeen, bromofoss, bromofoss-etüül, karbofenotioon, kloorfenvinifoss, kloorpürifoss, krotoksüfoss, tsütioaat, diasinon, dikloorentioon, diemtoaat, dioksatioon, etioon, famfuur, fenitrotioon, fentioon, fospiraas, jodofenfoss, malatioon, naleed, fossaloon, fossmet, foksiim, propetamfoss, ronnel, stirofoss, 5 alletriin, tsühalotriin, küpermetriin, deltametriin, fenvaleraat, flukütrinaat, permetriin, fenotriin, püetriinid, resmetriin, bensüülbensoaat, süsinikdisulfiid, krotamitioon, diflubensuroon, difenüülamiin, disulfiraam, isobornüültiotsüanatoatsetaat, metopreen, monosulfiraam, pirenonüülbutoksiid, rotenoon, trifenüültinaatsetaat, trifenüültina- hüdroksoid, deet, dimetüülftalaat ja ühendid 1,5a,6,9,9a,9b-heksahüdro-4a(4H)-dibenso- 10 furankarboksaldehüüd (MGK-11), 2-(2-etüülheksüül)-3a,4,7,7a-tetrahüdro-4,7-metano- 1H-isoindool-1,3(2H)dioon (MGK-264), dipropüül-2,5-püridiindikarboksüülaad (MGK- 326) ja 2-(oktüültio)etanool (MGK-874). Eriti eelistatud teostusviisis sisaldavad leiutise kompositsioonid permetriini kombinatsioonis leiutise anthelmintsete ühenditega.

[0170] Parasiidivastane aine, mille võib kompositsiooni moodustamiseks leiutise 15 ühendiga kombineerida, võib olla bioloogiliselt aktiivne peptiid või proteiin, sealhul- gas, kuid mitte piiravalt depsiipeptiidid, mis toimivad neuromuskulaarsetele ühendustele, stimuleerides sekretiini retseptorite perekonda kuuluvai presünaptilisi retseptoreid, tekitades parasiitide halvatus ja surma. Depsiipeptiidide ühes teostusviisis on depsiipep- tiidiks emodepsiid (vt Willson et al., Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

[0171] Ühes teises teostusviisis võivad leiutise kompositsioonid sisaldada pestitsiidide 20 neonikotinooidide klassi kuuluvat aktiivset ainet. Neonikotinooidid seovad ja inhibeerivad putuka spetsiifilised nikotiiniatsetüülkoliiniin retseptorid. Ühes teostusviisis on neoniko- tinoidseks insektitsiidseks aineks, mis võib olla leiutise kompositsiooni lisatud, imidaklopriid. Imidaklopriid on hästituntud neonikotinooidne aktiivne aine ja toopiliste 25 parasititsiidsete toodete Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® ja K9 Advantix® II, müüb Bayer Animal Health, peamine aktiivne aine. Sii klassi kuuluvaid aineid on kirjeldatud näiteks US patendis nr 4,742,060 või patendis EP 0 892 060.

[0172] Ühes teises teostusviisis võivad leiutise kompositsioonid sisaldada nitenpüraami, ühte teist pestitsiidide neonikotinooidide klassi kuuluvat aktiivset ainet. Nitenpüraamil on

järgmine keemiline struktuur ja ta on Novartis Animal Health poolt müüdavas suukaudse toote CAPSTAR™ tabletid aktiivne ingredient.

[0173] Teatud teostusviisides on insektitsidaalseks aineks, mille võib leiutise kompositsioonidega kombineerida, semikarbasoon, nagu näiteks metaflumisoon.

5 **[0174]** Leiutise ühes teises teostusviisis võivad leiutise kompositsioonidele olla lisatud nodulisporiinhape ja selle derivaadid (ackritsidaalsete, anthelmintsete, parasiidivastaste ja insektitsidaalsete tuntud ainete klass). Neid ühendeid kasutatakse inimetel ja loomadel nakkuste ravimiseks või ennetamiseks ja neid on kirjeldatud näiteks US patentides nr 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 ja 6,399,786. Kompositsioonid võivad
10 sisaldada ühte või mitut antud alal tuntud nodulisporiinhappe derivaati, sealhulgas kõiki stereoisomeere, nagu näiteks neid, mis on kirjeldatud viidatud patentides.

[0175] Ühes teises teostusviisis võivad leiutise kompositsioonidele olla lisatud aminoatsetonitriili ühendite (AAD) klassi anthelmintsed üendid, nagu näiteks monepanteel (ZOLVIX) jms. Neid ühendeid on kirjeldatud näiteks dokumentides WO 2004/024704
15 ja US patent nr 7,084,280; Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Leiutise kompositsioonid võivad sisaldada ka arüloazsool-2-üül-t süanoetüülamino ühendeid, nagu näiteks neid, milliseid on kirjeldatud US patendis nr 8,088,801, Soll et al. ning nende ühendite tioamiidderivaate, nagu kirjeldatud US patendis nr 7,964,621.

20 **[0176]** Leiutise üendid võib kombineerida ka paraherkvamiidi ühenditega ja nende ühendite derivaatidega, sealhulgas derkvanteel (vt Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; ja Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Paraherkvamiidi perekonna üendid on teatud parasiitide vastaste aktiivsete ühendite tuntud klass, mis sisaldavad spirodioksepinoindooli tuuma (vt *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, and *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Lisaks sellele on samuti tuntud struktuurselt sarnase markfortiini perekonna üendid, nagu näiteks markfortiinid A-C ja neid võib leiutise formulatsioonidega kombineerida (vt *J. Chem. Soc.- Chem. Comm.* 1980, 601 ja *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Paraherkvamiidi derivaatide edasisi viiteid võib leida näiteks
25

leiutistes WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, US patent 5,703,078 ja US patent 5,750,695.

[0177] Ühes teises eriti eelistatud teostusviisis võivad leiutise kompositsioonid sisaldada ühte või mitut isoksasoliini klassi kuuluvat ühendit. Neid aktiivseid aineid on kirjeldatud leiutistes WO 2007/079162, WO 2007/075459 ja US 2009/0133319, WO 5 2007/070606 ja US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, US 7,662,972, WO 2008/122375, WO 2010/003877, WO 2010/003923, WO 2009/025983, WO 2008/150393, WO 2008/154528, WO 2009/045999, WO 2009/051956, WO 2009/126668, WO 2009/0259832, WO 2008/109760, US 10 2009/0156643, US 2010/0144797, US 2010/0137612, US 2011/009438 ja WO 2011/075591.

[0178] Kus asjakohane, siis võib anthelmintse, parasititsiidse ja insektitsiidse aine valida ülalkirjeldatud agrokemikaalidena kasutamiseks sobivate ühendite rühmast.

[0179] Üldiselt on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 0,1 mg kuni umbes 500 mg. Mõnes teostusviisis võib täiendav aktiivne aine olla lisatud koguses umbes 1 15 500 mg kuni umbes 500 mg, umbes 1 mg kuni umbes 300 mg või umbes 1 mg kuni umbes 100 mg. Teistes teostusviisides võib täiendav aktiivne aine olla lisatud koguses umbes 1 mg kuni umbes 50 mg või umbes 1 mg kuni umbes 20 mg. Leiutise teises teostusviisis on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 1 mg kuni umbes 10 mg.

[0180] Leiutise ühes teises teostusviisis on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 5mg/kg kuni umbes 50 mg/kg. Teistes teostusviisides on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 5mg/kg kuni umbes 30 mg/kg, umbes 5mg/kg kuni umbes 20 mg/kg või umbes 5mg/kg kuni umbes 10 mg/kg. Veel teistes teostusviisides on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 10 mg/kg kuni umbes 1 mg/kg või umbes 50 25 mg/kg kuni umbes 500 mg/kg looma massi kohta. Leiutise veel ühes teises teostusviisis on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 0,1 mg/kg kuni umbes 10 mg/kg looma massi kohta. Leiutise veel ühes teises teostusviisis on täiendav aktiivne aine lisatud koguses umbes 0.5 mg/kg kuni 50 mg/kg.

[0181] Arüloazsool-2-üül-tsuanoetüülamino ühendi ja täiendava aktiivse aine massi- 30 suhe näiteks vahemikus umbes 5/1 kuni umbes 10000/1. Kuid antud alal asjatundja on

võimeline valima ise arüloasool-2-üül-t süanoetüülamino ühendi ja täiendava aktiivse aine asjakohase massivahekorra valitud peremehel kasutamiseks.

Valmistamisprotsessid

5

[0182] Samuti on kirjeldatud protsess leiutise uudsete anthelmintsete ühendite ja viidatud näidete valmistamiseks. Leiutise ühendid ja võrdlusnäited võib valmistada vastavalt siinjuures kirjeldatud protsessidele või rakendades või kohandades tuntud meetodeid (st seniajani keemiaalases kirjanduses kirjeldatud ja kasutatud meetodeid).

10 Näiteks võib mõnes teostusviisis leiutise ühendid ja võrdlusnäited valmistada meetoditel, milliseid on kirjeldatud leiutistes WO 2009/077527 A1, WO 2010/115688 A1, WO 2010/146083 A1 ja EP 2 468 096 A1 või kohandades neis publikatsioonides kirjeldatud meetodeid.

15 Lühendite loend

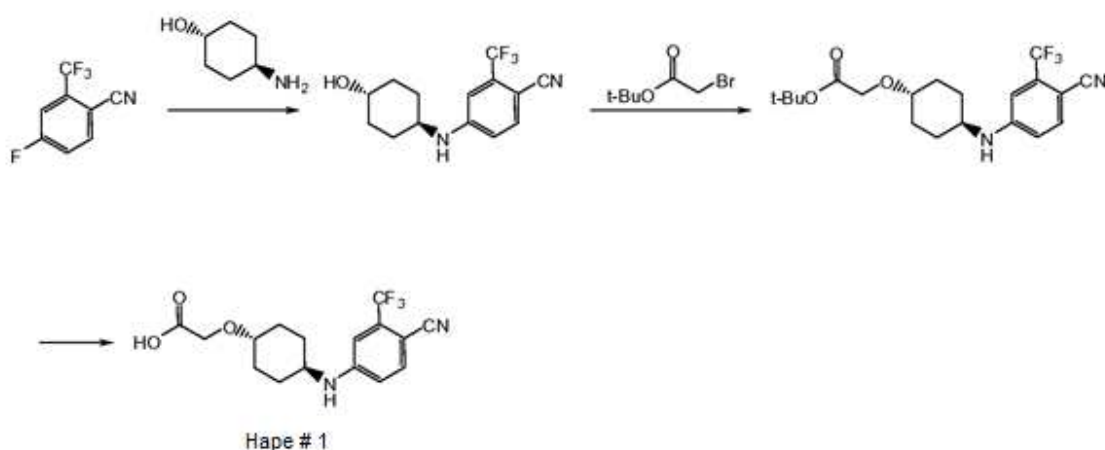
[0183]

AIBN	asobisisobutüronitril
BINAP	2,2'-bis(difenüülfosfino)-1,1'-binaftüül
20 BSA	veise seerumalbumiin
BOC	<i>tert</i> -butoksükarbonüül
dba	dibensüldiinatsetoon
CDI	1,1'-karbonüüldiimidiasool
CI	keemiline ionisatsioon
25 DEGMME	dietüleenglükoolmonometüüleeter
DIAD	diisopropüülasodikarboksülaad
DIEA	diisopropüületüülamiin
DMF	<i>N,N</i> -dimetüülformamiid
DMSO	dimetüülsulfoksiid
30 DPPA	difenüülfosforüülasiid

EDAC·HCl	1-etiül-3-(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimiidi vesinikkloriid	
ES	elektropihustamine	
EtOAc	etiülatsetaat	
HATU	1-[bis(dimetüülamino)metüleen]-1H-1,2,3-triasolo[4,5 b]püridiinium 3-	
5	oksiidheksafluorofosfaat	
HBSS	Hanki tasakaalustatud soolalahus	
HOBt	1-hüdrosübensotriasool	
NBS	<i>N</i> -bromosuktsiinimiid	
NMM	<i>N</i> -metüülmorfoliin	
10	POM	poliokümetüleen (formaldehüüdpolümeer)
TBAF	<i>tert</i> -butüülammoniumfluoriid	
TBHP	<i>tert</i> -butüülvesinikperoksiid	
TFA	trifluoroäädikhape	
TFAA	trifluoroäädikhappe anhütriid	
15	THF	tetrahüdrofuraan

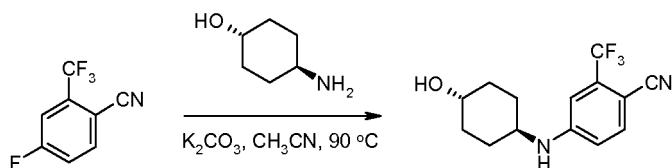
Näide 1: Ühise vaheühendi süntees (hape # 1)

[0184]



20 **Aste 1. 4-(4-tsüano-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksanooli valmistamine**

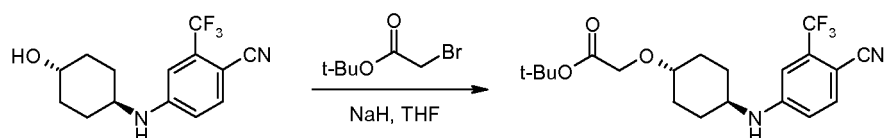
[0185]



[0186] Arüülfluoriid (2 g, 10,6 mmol) viidi 100 ml ümarkolbi ja segati 20 ml atsetonitriilis toatemperatuuril. Lisati kaaliumkarbonaat (3,3 g, 23,9 mmol, 2,2 ekv) ja
 5 1,4-trans-amino-tsükloheksanool (1,34 g, 11,6 mmol, 1,1 ekv) ja seejärel segu kuumutati üleöö 90 °C juures. Segu jahutati toatemperatuurini ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 20-40%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 1 g (33%) soovitud aniliini kollase õlina.
 10 (ES, m/z): [M+H]⁺ 285,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,86 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 1,78 - 1,94 (m, 4H), 1,18 - 1,32 (m, 4H).

Aste 2. [4-(4-tsüano-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]- äädik-
 15 **happe *tert*-butüülestri valmistamine**

[0187]



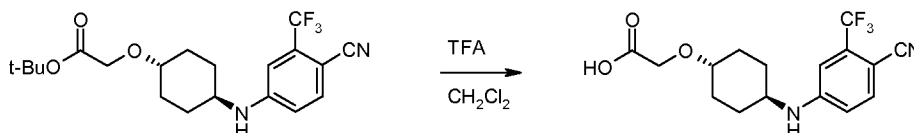
[0188] 250 ml ümarapõhjalises kolvis lämmastiku atmosfääris jahutati 4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksanooli (1 g, 3,5 mmol) lahust 20 ml THF-is, kasutades välimist jäävanni. Seejärel lisati naatriumhüdriid (254 mg, 10,6 mmol, 3 ekv) ja segu segati temperatuuril ~0-5 °C 20 minutit, seejärel lisati *tert*-butüül-2-bromoatsetaat (700 mg, 3,6 mmol, 1 ekv). Lahusel lasti soojeneda toatemperatuurini segades 2 tundi. Seejärel lahjendati reaktsioonisegu, kasutades 50 ml vett, Seejärel segu ekstraheeriti 3 x 50 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati
 20 naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 10-20%-list etüülatsetaati

petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 0,5 g (36%) soovitud estrit valkja pulbrina. (ES, m/z): [M+H]⁺ 399,0, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 - 6,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 2,12 - 2,15 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,24 - 1,32 (m, 4H).

Aste 3. [4-(4-tsüano-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-äädik-happe valmistamine

[0189]

10

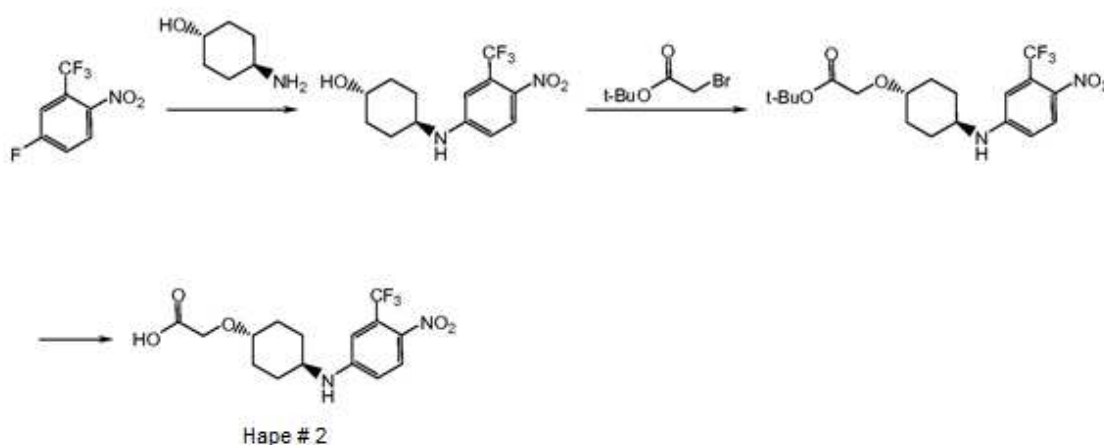


15 [0190] *Tert*-butüül 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüüloksü)atsetaadi (150 mg, 0,38 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati trifluoroäädikhape (500 mg, 4,4 mmol, 2,6 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril 2 tundi ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Jääk lahustati vees (10 ml) ja seejärel ekstraheeriti *n*-butanooliga (2 x 50 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 41,7 mg (32%) 2-(4-(4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül-oksü)äädikhapet helekollase õlina. (ES, m/z): [M+H]⁺ 343,1; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,83 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 - 3,51 (m, 2H), 2,04 - 2,20 (m, 4H), 1,24 - 1,53 (m, 4H).

30

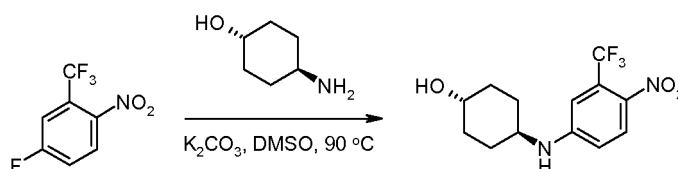
Näide 2: Ühise vaheühendi süntees (hape # 2)

[0191]



Aste 1. 4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksanooli valmistamine
[0192]

5



10

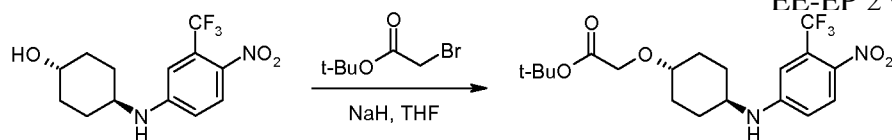
15

[0193] Arüülfluoriid (500 mg, 2,4 mmol) viidi 100 ml ümarkolbi ja segati 10 ml DMSO-s toatemperatuuril. Lisati kaaliumkarbonaat (661 mg, 4,75 mmol, 2 ekv) ja 1,4-trans-amino-tsükloheksanool (413 mg, 3,59 mmol, 1,5 ekv) ja segu kuumutati 90 °C juures üleöö. Segu jahutati toatemperatuurini ja seejärel jaotati vee ja etüülatsetaadi (3 x 80 ml) vahel. Orgaanilised kihid ühendati, pesti naatriumkloriidi küllastunud vesilahusega, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 400 mg (55%) soovitud aniliini kollase tahke ainena. Mõlemal 10 g ja 50 g skaalal andsid sarnased reaktsioonitingimused (kasutades lahustina atsetonitriili) soovitud produkti saagisega 76%.

Aste 2. [4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-äädikhape
tert-butüülestri valmistamine

[0194]

20

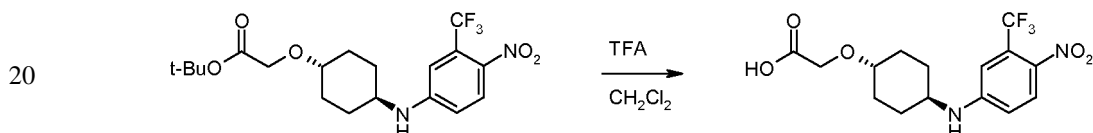


[0195] Lämmastiku atmosfääris 250 ml ümarapõhjalises kolvis jahutati 4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül-amino)tsükloheksanooli (10 g, 33 mmol) lahust 150 ml THF-is, kasutades välist jäävanni. Seejärel lisati naatriumhüdriid (3,65 g, 152 mmol, 3 ekv) ja segu segati temperatuuril ~ 0 °C 30 minutit, seejärel lisati *tert*-butüül-2-bromoatsetaat (9,6 g, 49,2 mmol, 1,5 ekv). Lahusel lasti soojeneda toatemperatuurini, segades üleöö. Seejärel reaktsioonisegu lahjendati, kasutades 500 ml jäävett. Seejärel segu ekstraheeriti 3 x 200 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks petrooleetris 10%-list etüülatsetaati. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 5 g (36%) soovitud estrit kollase õlina. Selle reaktsiooni kordamine suuremas mahus andis 51% soovitud produkti.

15

Aste 3. [4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül-amino)-tsükloheksüül-oksü]-äädikhape valmistamine

[0196]



20

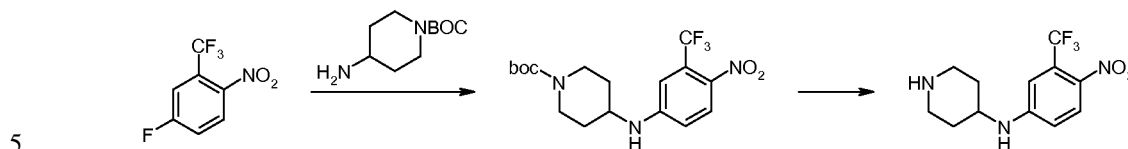
[0197] *Tert*-butüül 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül-amino)tsükloheksüül-oksü)atsetaadi (1 g, 2,39 mmol) lahusele diklorometaanis (30 ml) lisati trifluoroäädikhape (5 ml). Saadud lahust segati toatemperatuuril 2 tundi ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Saadud lahus lahjendati diklorometaaniga (200 ml), pesti veega (100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades 800 mg (92%) 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül-amino)tsükloheksüül-oksü)äädikhapet kollase õlina. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12,5 (broad s, 1H), 8,07 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (dd, *J*= 2,4 Hz, 9,3 Hz, 1H), 4,03 (s,

30

2H), 3,32 - 3,46 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 4H), 1,17 - 1,41 (m, 4H).

Näide 3: Ühise vaheühendi süntees (Amiin #1)

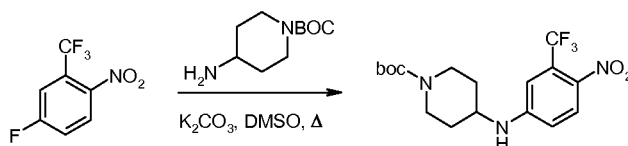
[0198]



Aste 1. *Tert*-butüül 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaadi valmistamine

[0199]

10



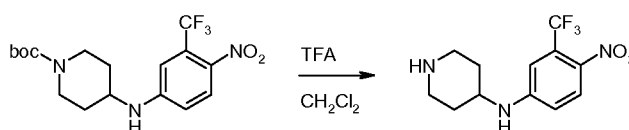
[0200] 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometüül)benseeni (5 g, 24 mmol) lahusele DMSO-s (50 ml) lisati *tert*-butüül 4-aminopiperidiin-1-karboksülaati (4,78 g, 23,9 mmol, 1 ekv) ja kaaliumkarbonaat (9,9 g, 72 mmol, 3 ekv). Saadud segu segati üleöö 100 °C juures (õlivann) ja seejärel lahjendati veega (300 ml). Tahked ained koguti filtrimisega, saades *tert*-butüül 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaati kollase pulbrina (8 g, 86%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 390,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,54 (s, 0,6H), 1,89 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (m, 2H).

15

20

Aste 2. *N*-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]piperidiin-4-amiin (Amiini #1) valmistamine

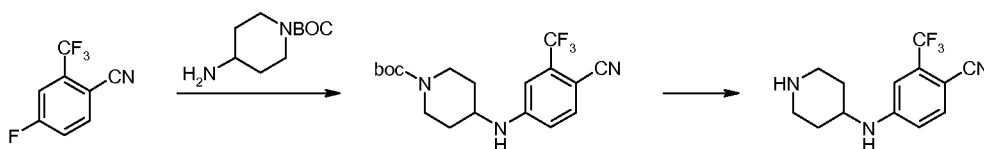
25 [0201]



[0202] *Tert*-butüül 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaadi (1 g, 2,6 mmol) lahusele diklorometaanis (10 ml) lisati trifluoroäädikhape (3 ml). Lahust segati 2 tundi toatemperatuuril ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadust lahjendati veega (50 ml), pH seati väärtuseni 9
 5 naatriumvesinikkarbonaadiga (küllastunud vesilahus) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati ja kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades *N*-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]piperidiin-4-amiini kollase pulbrina (800 mg, töötlemata); (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 290,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,80 (br s), 7,60 (d, *J* =
 10 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,91 (dd, *J* = 10,5, 11,4 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H).

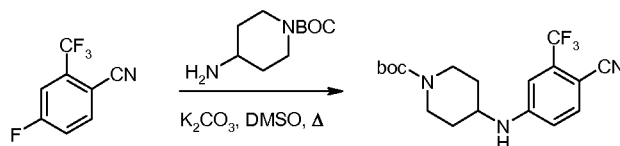
Näide 4: Ühise vaheühendi süntees (amiin #2)

15 [0203]



Aste 1. *Tert*-butüül 4-[[4-tsüano-3-trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaadi valmistamine

20 [0204]



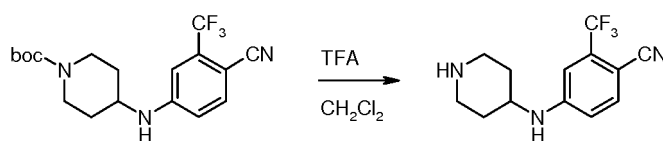
[0205] 4-fluoro-2-(trifluorometüül)bensoonitriili (5 g, 26 mmol) lahusele DMSO-s (50 ml) lisati *tert*-butüül 4-aminopiperidiin-1-karboksülaat (5,3 g, 26,5 mmol, 1 ekv) ja kaaliumkarbonaat (7,3 g, 52,8 mmol, 2 ekv). Saadud lahust segati üleöö 100 °C juures
 25 (õlivann). Saadud lahust lahjendati etüülatsetaadiga (300 ml) ja pesti naatriumkloriidiga

(küllast., 300 ml). Orgaaniline kiht kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis kanti silikageelkolonni ja elueeriti etüülatsetaadiga, saades *tert*-butüül 4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaati valge pulbrina (5 g, 51%). (ES, *m/z*):[M+H]⁺ 370,1.

5

Aste 2. N-[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]piperidiin-4-amiini (Amiin #2) valmistamine

[0206]



10

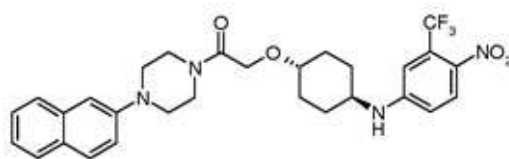
[0207] *Tert*-butüül 4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-karboksülaadi (150 mg, 0,41 mmol) lahusele diklorometaanis (4 ml) lisati trifluoroäädikhape (1 ml). Lahust segati toatemperatuuril 2 tundi ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadust lahjendati 100 ml EtOAc-ga ja pesti naatriumvesinikkarbonaadi (küllastatud vesilahuse) ja seejärel soolalahusega. Orgaaniline kiht kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Puhastamata tahkised rekristalliseeriti EtOAc/PE-st, saades *N*-[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]piperidiin-4-amiini kollase pulbrina (93,1 mg, 85 % saagis); (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 270,1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,27 (m, 2H).

20

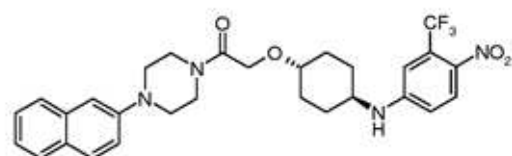
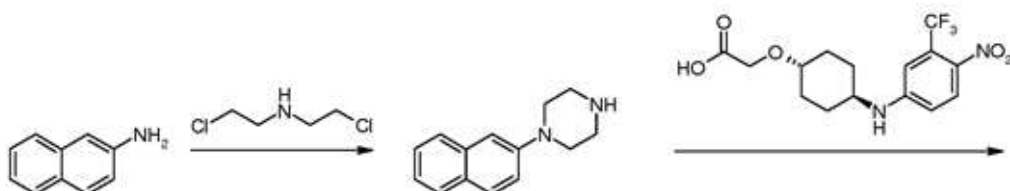
Näide 5: Ühendi 014 valmistamine

[0208]

25

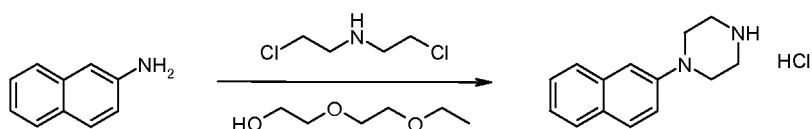


Ühend 014



Aste 1. 1-naftaleen-2-üül-piperasiin-vesinikkloriidi valmistamine

[0209]



5

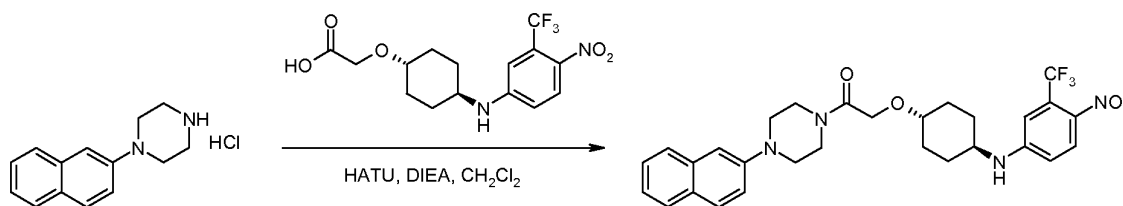
[0210] Naftaleen-2-amiini (2 g, 14 mmol) ja bis(2-kloroetüül)amiinvesinikkloriidi (2,51 g, 14,1 mmol, 1 ekv) lahust dietüleenglükoolmonoetüületris (3 ml) segati üleöö temperatuuril 149 °C (õlivann). Saadud lahus lahjendati metanooliga (2 ml). Toorsaadus rekrustilliseeriti dietüüleestrist, saades 1-(naftaleen-2-üül) piperasiinvesinikkloriidi kollase tahkisena (2 g, 58%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 213,0

10

Aste 2. 1-(4-(naftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etanooni valmistamine (#14).

[0211]

15



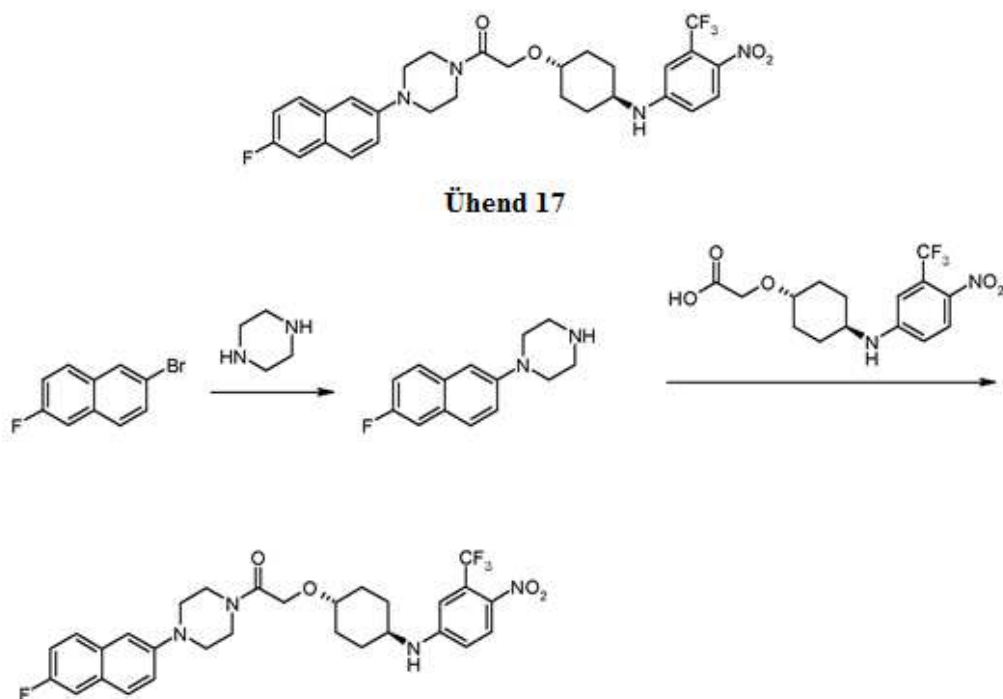
5

[0212] 1-(naftaleen-2-üül)piperasiinvesinikkloriidi (100 mg, 0,40 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati 2-(4-(4-nitro-3-trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüüloksü)äädikhape (145 mg, 0,40 mmol, 1 ekv), HATU (153 mg, 0,40 mmol, 1 ekv), diisopropüületüülamiin (104 mg, 0,80 mmol, 2 ekv). Saadud lahust segati üleöö toatemperatuuril ja lahjendati diklorometaaniga (150 ml), pesti veega (100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis segati silikageelkolonnis 0,5%-lise metanooliga diklorometaanis, saades toorprodukti (50 mg), mis puhastati Flash-Prep-HPLC-ga, saades 1-[4-(naftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü] etaan-1-ooni trifluoroäädikhape soola kollase tahkisena (39,4 mg, 15%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 557; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,000 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 6,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 4H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (m, 4H), 2,08 - 2,22 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,27 - 1,42 (m, 2H).

20

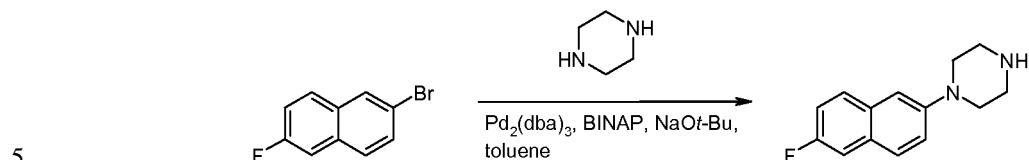
Näide 6: Ühendi 17 valmistamine:

[0213]



Aste 1. 1-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiini valmistamine

[0214]

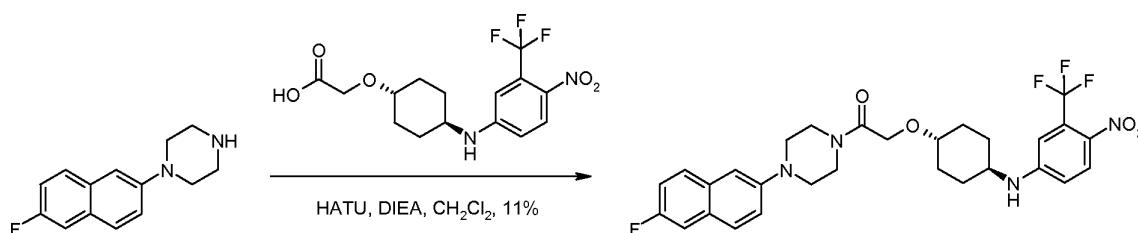


[0215] 2-bromo-6-fluoronaftaleeni (1 g, 4,44 mmol) lahusele 30 ml toluenis lisati naatrium *tert*-butoksiid (0,854 g, 8,89 mmol, 2,0 ekv), piperasiin (0,764 g, 8,87 mmol, 2,0 ekv), BINAP (28 mg, 0,045 mmol, 1 mol%) ja Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (92 mg, 0,089 mmol, 2 mol%) 70 °C juures õlivannis lämmastiku inertses atmosfääris. Saadud lahust segati üleöö ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 10 - 20%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiini helekollase tahkisena (0,75 g, 73%). (ES, 10 *m/z*): [M+H]⁺ 231,1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 3,6, 3,9 Hz, 4H),

3,12 (dd, $J = 3,6, 3,9$ Hz, 4H).

Aste 2. 1-[4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#17).

5 [0216]



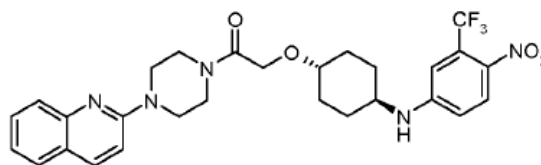
[0217] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)-oksü]äädikhappe (173 mg, 0,48 mmol, 1 ekv) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati DIEA (61,8 mg, 10 0,48 mmol, 1 ekv), HATU (182 mg, 0,48 mmol, 1 ekv) ja 1- (6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin (110 mg, 0,48 mmol, 1 ekv) toatemperatuuril lämmastiku inertses atmosfääris. Saadud lahust segati üleöö. Seejärel reaktsioon peatati vee (100 ml) lisamisega ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml) ning orgaanilised kihid ühendati ja seejärel kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga. Tahked ained filtriti välja.

15 Saadud segu kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis kanti silikageelkolonnile ja elueeriti 2%-lise metanooliga diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[4- (6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni kollase tahkisena (31,1 mg, 11%); (ES, m/z): [M-H]⁻ 573,2; ¹H NMR (300 MHz, 20 DMSO/D₂O): δ 8,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (dd, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,43 - 7,46 (dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 - 6,86 (dd, $J = 1,8, 6,9$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,63 (broad s, 4H), 3,37 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 4H), 1,94 - 2,05 (m, 4H), 1,34 - 1,39 (m, 2H), 1,23 - 1,29 (m, 2H).

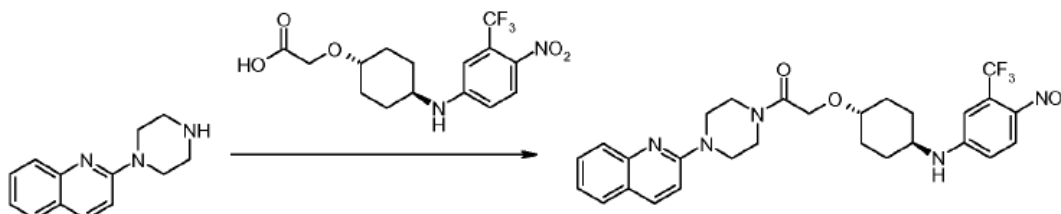
25

Näide 7: Ühendi 088 valmistamine

[0218]

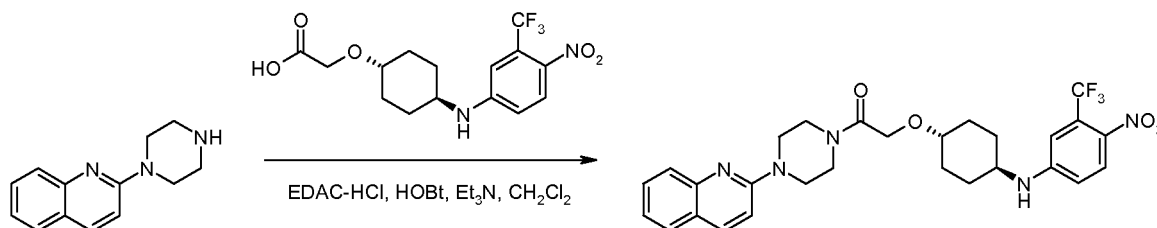


Ühend 088



Aste 1. 2-((1R,4R)-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino) tsükloheksüül)oksü)-1-(4-(kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül)etanooni valmistamine (#88).

5 [0219]



10

[0220] 2-(piperasiin-1-üül)kinoliini (150 mg, 0,70 mmol) lahusele diklorometaanis (30 ml) lisati 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)oksü]äädikhape (300 mg, 0,83 mmol, 1,2 ekv), EDAC·HCl (201 mg, 1,05 mmol, 1,5 ekv), HOBT (142,6 mg, 1,06 mmol, 1,5 ekv) ja trietüülamiin (213 mg, 2,10 mmol, 3 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö, karastati vee (50 ml) lisamisega ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades jäägi. Toorprodukt puhastati Pre-TLC-ga, kasutades elueerimiseks 5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades 229 mg (58%) 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[4-(kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni kollase tahkisena. (ES, m/z): [M+H]⁺ 558,40; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94 - 8,03 (m, 2H), 7,71 (s, 1H),

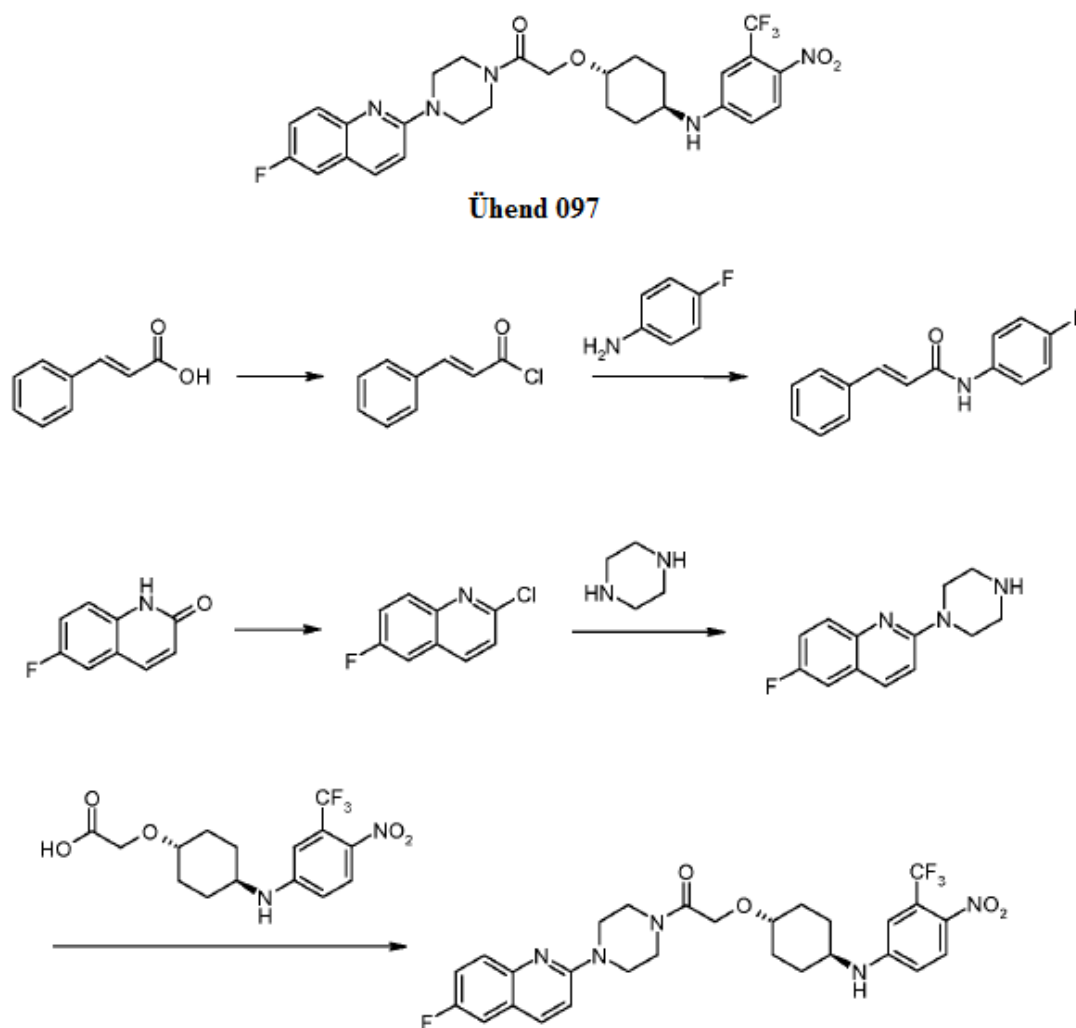
15

20

7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,28 - 7,30 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,74 - 3,96 (m, 8H), 3,34 - 3,51 (m, 2H), 2,14 - 2,17 (m, 4H), 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,36 - 1,47 (m, 2H).

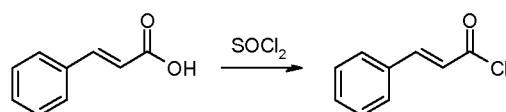
5 **Näide 8: Ühendi 097 valmistamine:**

[0221]



Aste 1. Tsinnamoüükloriidi valmistamine.

10 [0222]

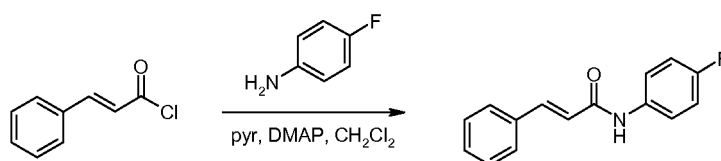


[0223] Kaneelhapet (25 g, 168,74 mmol) töödeldi ümmarguse põhjaga kolvis 2 tundi SOCl_2 -ga (150 ml) 70 °C juures. Lenduvad ühendid destilleeriti vaakumis, saades tsinnamoiülkloriidi kollase õlina (25,2 g, töötlemata), mida kasutati järgmises etapis ilma täiendava puhastamiseta.

5

Aste 2. *N*-(4-fluorofenüül)tsinnamamiidi valmistamine.

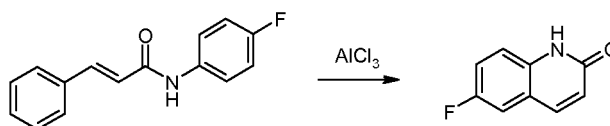
[0224]



- 10 [0225] Ümarapõhjalises kolvis lisati püridiini (14,4 g, 182 mmol) ja 4-dimetüülaminopüridiini (1,44 g, 11,8 mmol) segatud segule diklorometaanis (100 ml) lisati töötlemata tsinnamoiülkloriidi (25,2 g) lahus diklorometaanis (50 ml) 0 °C juures ning segati 15 minutit, seejärel lisati 4-fluoroaniliini (13,2 g, 118,79 mmol) lahus diklorometaanis (50 ml) üle 20 min. Pärast 3-tunnist toatemperatuuril segamist kustutati
- 15 segu veega (500 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 150 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-5%-list etüülatsetaati petroolis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati, saades *N*-(4-fluorofenüül) tsinnamamiidi helekollase tahkisena (17,8 g, 61%);
- 20 (ES, m/z): $[M+H]^+$ 242; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10,28 (s, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 5H), 7,39 - 7,65 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H).

Aste 3. 6-fluoro-1,2-dihüdrokinoliin-2-ooni valmistamine

[0226]

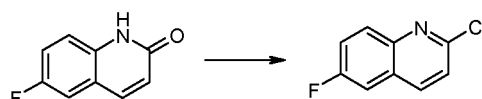


25

[0227] *N*-(4-fluorofenüül)tsinnamamiidi (10 g, 42 mmol) ja alumiiniumtrikloriidi (16,4 g, 123 mmol, 3 ekv) kompaktselt segu kuumutati kiiresti sulandumiseni, ja seejärel kuumutati temperatuuril 100 °C 3 tundi. Pärast toatemperatuurini jahutamist lisati jäävett ja saadud suspensiooni pesti veega (300 ml) ja seejärel 5%-lise vesinikkloriidhappe vesilahusega (3 x 100 ml), saades 6-fluoro-1,2-dihüdrokinoliin-2-ooni pruuni tahkisena (7,8 g, 88%), mida kasutati ilma edasise puhastamiseta; (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 164; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11,82 (lai s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

10 Aste 4. 2-kloro-6-fluorokinoliini valmistamine

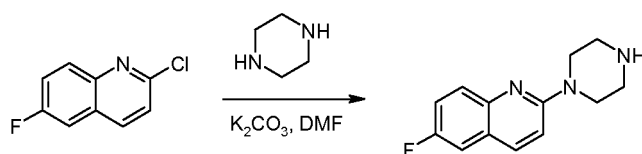
[0228]



[0229] 6-fluoro-1,2-dihüdrokinoliin-2-oon (7,8 g, 47,8 mmol) suspendeeriti fosforoksükloriidis (72,2 g, 470,9 mmol) ja segati 4 tundi 100 °C juures õlivannis. Reaktsioonisegu kontsenteeriti vaakumis, et eemaldada liigne fosforoksükloriid, seejärel lisati jäävett (200 ml). Moodustunud sade pesti veega (2 x 80 ml) ja kuivatati, saades 2-kloro-6-fluorokinoliini valkja tahkisena (6,8 g, 78%); (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 182; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,4 Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 3,0 Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Aste 5. 6-fluoro-2-(piperasiin-1-üül)kinoliini valmistamine

[0230]



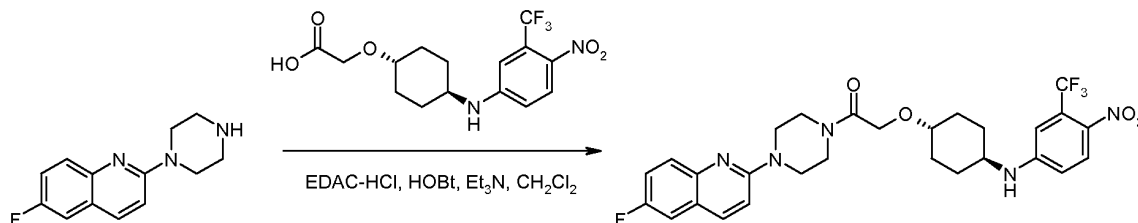
25

[0231] Kaaliumkarbonaat (10,4 g, 75,2 mmol) ja piperasiin (19,2 g, 222,9 mmol) lisati toatemperatuuril 2-kloro-6-fluorokinoliini (6,8 g, 37,4 mmol) lahusele *N,N*-

dimetüülformamiidis (200 ml) ümarapõhjalises kolvis. Pärast sisu kuumutamist temperatuurile 130 °C 5 tundi, kontsentreeriti reaktsioonisegu vaakumis minimaalse mahuni ja seejärel karastati veega (300 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 200 ml). Kombineeritud orgaanilised kihid pesti soolalahusega (100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1 - 2,5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 6-fluoro-2-(piperasiin-1-üül)kinoliini pruuni tahkisena (4,5 g, 52%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 232; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,05 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H).

Aste 6. 1-[4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#97).

15 [0232]

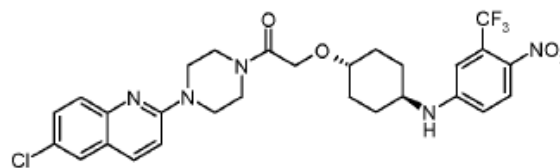
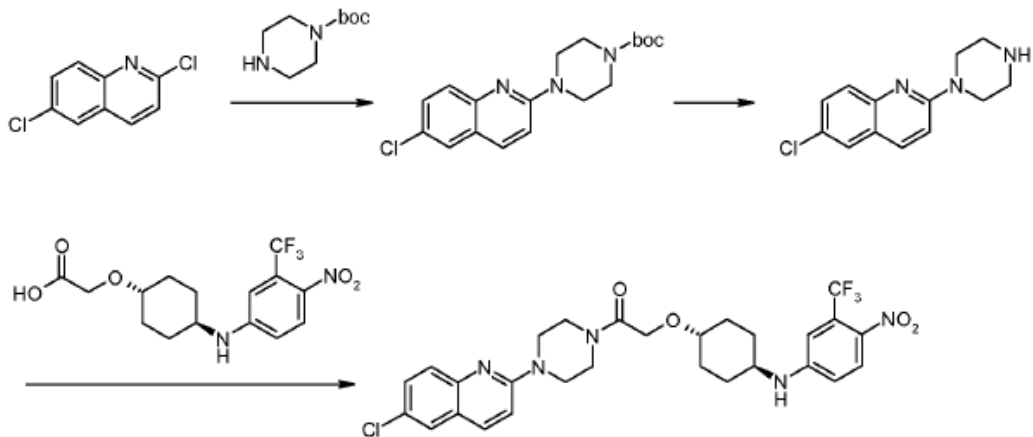


[0233] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]

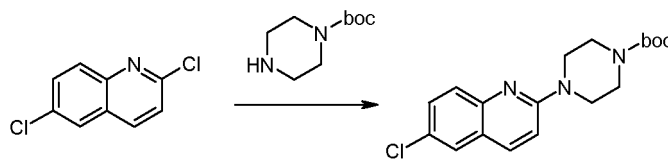
äädikhappe (100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati EDAC·HCl (79,1 mg, 0,41 mmol), HOBT (55,9 mg, 0,41 mmol), trietüülamiin (83,7 mg, 0,83 mmol) ja 6-fluoro-2-(piperasiin-1-üül)kinoliin (70,2 mg, 0,30 mmol) toatemperatuuril. Pärast üleöö segamist, lahjendati reaktsioonisegu diklorometaaniga (100 ml) ja pesti veega (2 x 100 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati silikageelkolonnis 2%-lise metanooliga diklorometaanis, saades 1-[4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni kollase tahkisena (80 mg, 48%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 576,20; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 -

7,99 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,4$ Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75 - 3,81 (m, 7H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 2,17 - 2,19 (m, 4H), 1,50 - 1,58 (m, 2H), 1,28 - 1,36 (m, 3H).

5

Näide 9: Ühendi 90 valmistamine:**[0234]****Ühend 090**

10

Aste 1. Tert-butüül 4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-karboksülaadi valmistamine**[0235]**

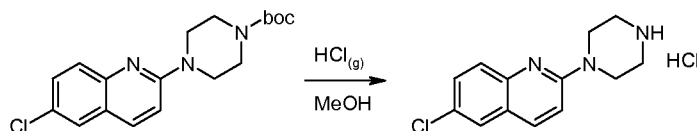
15

[0236] 2,6-diklorokinoliini (1,5 g, 7,6 mmol) lahusele DMF-s (50 ml) lisati *tert*-butüül

piperasiin-1-karboksülaad (7,1 g, 38,1 mmol, 5 ekv) ja kaaliumkarbonaat (2,1 g, 15,1 mmol, 2 ekv). Segu segati 4 tundi temperatuuril 140 °C ja seejärel karastati vee (300 ml) lisamisega ja seejärel ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, pesti küllastunud naatriumkloriidi vesilahusega (3 x 300 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi. Toorprodukt puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-10% list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades *tert*-butüül 4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-karboksülaadi helekollase tahkisenä (1,6 g, 61%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 348; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,71 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,43 - 3,47 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 1,43 (s, 9H).

Aste 2. *N*-(2-aminoetüül)-6-kloro-*N*-(2-kloroetüül)kinoliin-2-amiini valmistamine

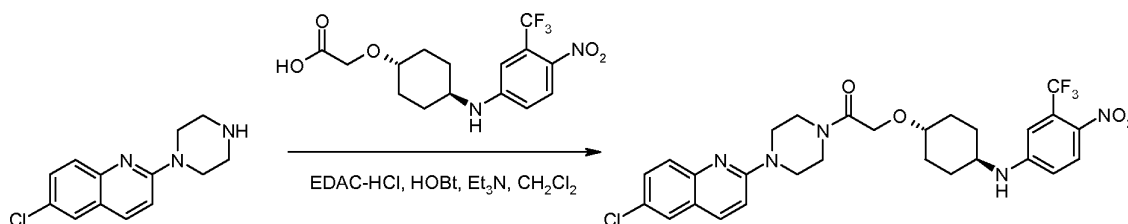
15 [0237]



[0238] HCl (gaas) viidi *tert*-butüül 4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-karboksülaadi (1,6 g, 4,6 mmol) lahusesse metanoolis (40 ml) toatemperatuuril segades 1 tund ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades *N*-(2-aminoetüül)-6-kloro-*N*-(2-kloroetüül)kinoliin-2-amiini valge tahkisenä (1,1 g, 84%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 248

Aste 3. 1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluoromeetüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#90).

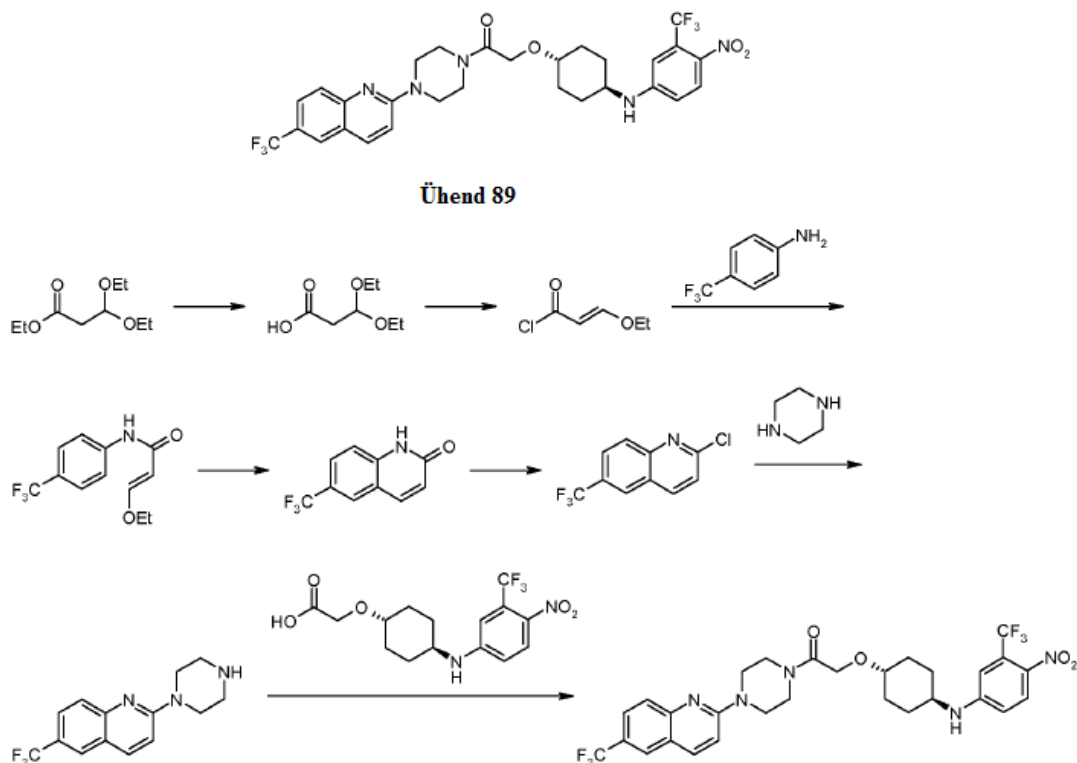
25 [0239]



[0240] 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)oksü]äädikhappe (100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati EDAC·HCl (79,4 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), HOBt (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (111,6 mg, 1,10 mmol, 4 ekv) ja *N*-(2-aminoetüül)-6-kloro-*N*-(2-kloroetüül)kinoliin-2-amiin (93,8 mg, 0,33 mmol, 1,2 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö, seejärel karastati vee (50 ml) lisamisega, ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi. Toormaterjal puhastati Prep-TLC-ga, kasutades elueerimiseks 4%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül]oksü] etaan-1-ooni kollase tahkisena (69,8 mg, 42%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 592,35; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 7H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 10,5$ Hz, 4H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,24 - 1,35 (m, 2H).

20 **Näide 10: Ühendi 89 valmistamine:**

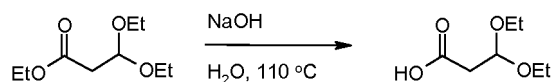
[0241]



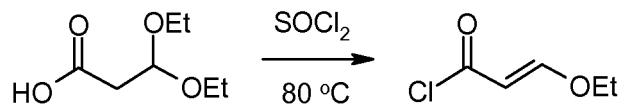
Aste 1. 3,3-dietoksüpropanhape valmistamine

[0242]

5



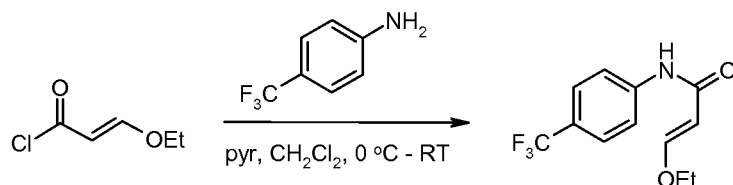
- [0243] Etüül 3,3-dietoksüpropanoadi (20 g, 105 mmol) lahusele vees (80 ml) lisati naatriumhüdrosiidi (5 g, 125 mmol, 1,2 ekv). Saadud lahust segati 1 tund temperatuuril 110 °C õlivannis ja seejärel seati pH väärtuseni 5 vesinikkloriidi vesilahusega (3 N). Seejärel toorprodukt ekstraheeriti tetrahydrofuraaniga (3 x 80 ml) ja orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga ja filtreeriti enne vaakumis kontsentreerimist. Töötlemata jääk puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3 - 50%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 3,3-dietoksüpropanhapet helekollase õlina (12 g, 70%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4,80 - 4,82 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,61 (m, 4H), 2,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,06 - 1,24 (m, 6H).

Aste 2. (2E)-3-etoksüprop-2-enoüülkloriidi valmistamine**[0244]**

5

[0245] Tioüülkloriidile (20 ml) lisati 0 °C juures segades 3,3-dietoksüpropanhapet (5 g, 30,83 mmol) ning seejärel kuumutati 1 tund temperatuurini 80 °C (õlivann). Saadud segu kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades (2E)-3-etoksüprop-2-enoüülkloriidi tumepunase õlina (4 g, töötlemata).

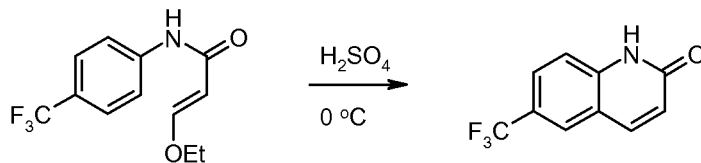
10

Aste 3. (2E)-3-etoksü-N-(4-metüülfenüül)prop-2-enamiidi valmistamine**[0246]**

15 **[0247]** 4-(trifluorometüül)aniliini (2,56 g, 15,9 mmol) lahusele diklorometaanis (40 ml) lisati püridiin (3,77 g, 47,7 mmol). Lahus jahutati temperatuurini 0 °C, enne kui lisati segades tilkhaaval 3,3-dietoksüpropanoüülkloriidi (4 g, töötlemata) lahus diklorometaanis (10 ml). Saadud lahust segati 4 tundi temperatuuril 20 °C ja seejärel pesti veega (200 ml). Saadud segu ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 80 ml) ja

20 orgaanilised kihid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis. Töötlemata jääk puhastati Prep-TLC-ga, elueerides petrooleetris 1 - 20%-list etüülatsetaati. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades (2E)-3-etoksü-N-(4-trifluorometüülfenüül) prop-2-enamiidi kollase tahkisena (4,0 g). (ES, m/z): [M+H]⁺ 260; ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,10 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 5,52 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,90 -

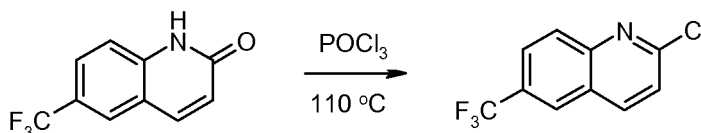
25 4,01 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 3H).

Aste 4. 6-(trifluorometüül)-1,2-dihüdrokinoliin-2-ooni valmistamine**[0248]**

5

[0249] 0 °C juures lisati (*2E*)-3-etoksü-*N*-(4-trifluorometüülfenüül)prop-2-enamiid (3,44 g, 16,8 mmol) mitmes osas väävelhappele (20 ml) ning seejärel segati 2 tundi temperatuuril 0 °C. Saadud segu kustutati jääveega (100 ml). Produkt sadestati veega ja koguti filtrimisega, saades 6-(trifluorometüül)-1,2-dihüdrokinoliin-2-ooni kollase tahkisena (2,0 g, 56%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 214, ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H).

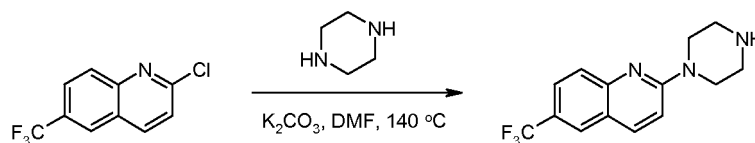
10

Aste 5. 2-kloro-6-(trifluorometüül)kinoliini valmistamine15 **[0250]**

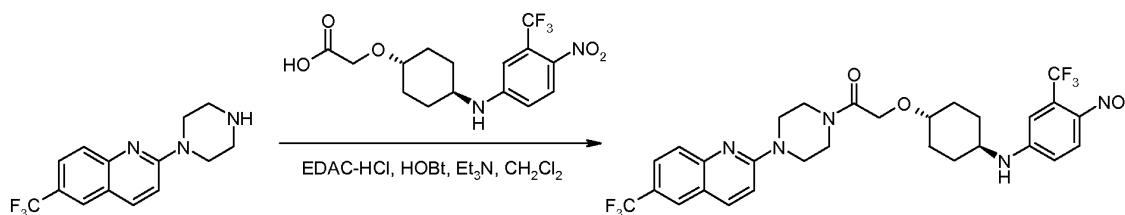
[0251] 6-(trifluorometüül)-1,2-dihüdrokinoliin-2-oon (1,0 g, 4,7 mmol) lahustati POCl₃-s (15 ml) ja segati 2 tundi temperatuuril 110 °C (õlivann). Saadud segu lahustati jäävees (100 ml) ja Na₂CO₃ vesilahusega (3 N) seati pH väärtusele 8. Toorsaadust ekstraheeriti seejärel diklorometaaniga (3 x 80 ml) ja orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-kloro-6-(trifluorometüül) kinoliini tumepunase tahkisena (944 mg, 87%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 232, ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,59 - 8,66 (m, 2H), 8,01 - 8,17 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

20

25

Aste 6. 2-(piperasiin-1-üül)-6-(trifluorometüül)kinoliini valmistamine**[0252]**

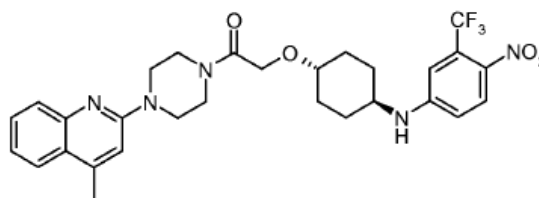
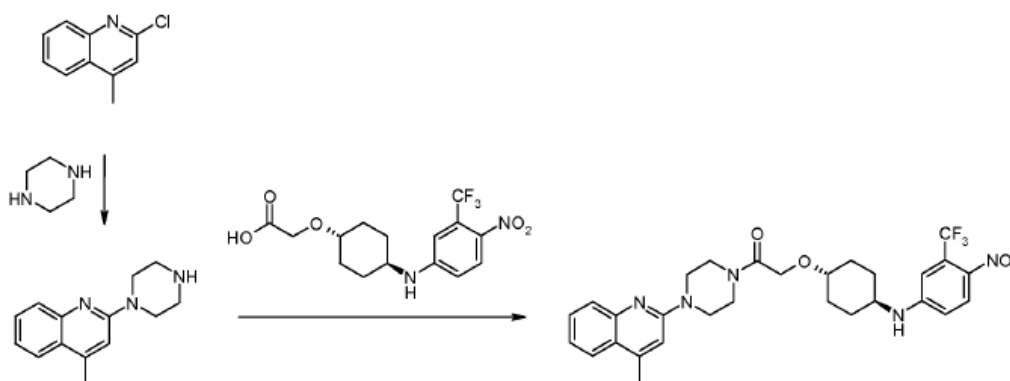
- 5 **[0253]** 2-metüül-6-(trifluorometüül)kinoliini (1,5 g, 7,10 mmol) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (50 ml) lisati piperasiin (2,8 g, 32,51 mmol) ja kaaliumkarbonaat (1,8 g, 12,93 mmol). Saadud lahust segati 140 °C juures 3 tundi ja seejärel kustutati vee (200 ml) lisamisega. Toorsaadust ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml) ja orgaanilised kihid ühendati. Saadud segu pesti küllastunud naatriumkloriidi
- 10 vesilahusega (3 x 100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Töötlemata jääk puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 2-(piperasiin-1-üül)-6-(trifluorometüül)kinoliini pruuni tahkisena (1,3 g, 65%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 282; ¹H
- 15 NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,17 - 8,23 (t, *J* = 9,3, 2H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,81 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,92 - 2,96 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H).

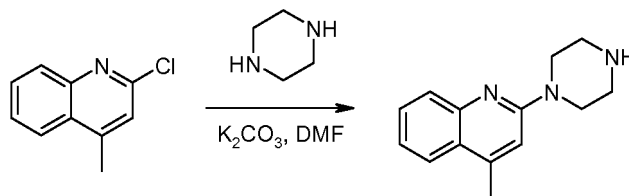
Aste 7. 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[4-(6-trifluoro-metüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valmistamine20 **(#89).****[0254]**

- 25 **[0255]** 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)oksü]äädikhappe

(100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati 2- piperasiin-1-üül)-6-
 (trifluorometüül)kinoliin (93,1 mg, 0,33 mmol, 1,2 ekv), EDAC·HCl (79 mg, 0,41
 mmol, 1,5 ekv), HOBt (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), Et₃N (84 mg, 0,83 mmol, 3 ekv).
 Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel kustutati vee (50 ml) lisamisega,
 5 ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 30 ml) ja orgaanilised kihid ühendati ja kuivatati
 veevabal naatriumsulfaadil. Orgaaniline lahus filtriti ja kontsentreeriti seejärel
 vaakumis. Toormaterjal puhastati Pre-TLC-ga, kasutades elueerimiseks 4%-list
 metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavate fraktsioonide kontsentreerimisel saadi
 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[4-[6-
 10 (trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni kollase tahkisena (77 mg,
 45%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 626,40, ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz,
 1H), 8,02 - 8,05 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,79 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,99
 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,81 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,94 (m,
 4H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 2,10 - 2,20 (m, 4H), 1,34 - 1,54 (m, 4H).

15

Näide 11: Ühendi 98 valmistamine:**[0256]****Ühend 98**

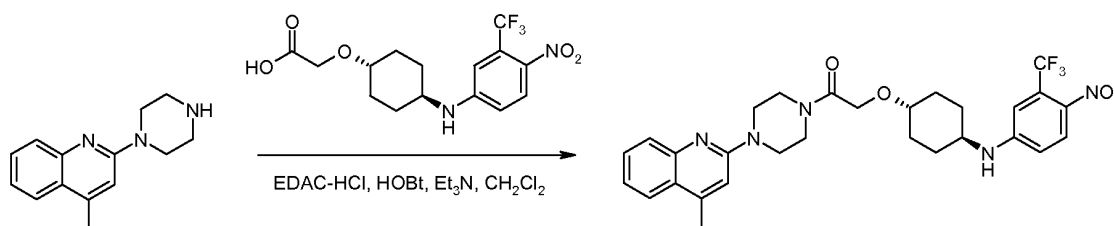
Aste 1. 4-metüül-2-(piperasiin-1-üül)kinoliini valmistamine**[0257]**

5

[0258] 2-kloro-4-metüülkinoliini (2 g, 11 mmol) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (40 ml) lisati piperasiin (4,86 g, 56,4 mmol, 5 ekv) ja kaaliumkarbonaat (2,34 g, 16,8 mmol, 1,5 ekv). Segu segati öö läbi temperatuuril 140 °C, kustutati vee (200 ml) lisamisega ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati ja pesti naatriumkloriidi küllastunud vesilahusega (200 ml). Etüülatsetaadi lahus kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorprodukt puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-10%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 4-metüül-2-(piperasiin-1-üül)kinoliini värvitu õlina (2,2 g, 86%); (ES, m/z) [M+H]⁺ 228 ;
 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,70 - 3,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,00 - 3,03 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Aste 2. 1-[4-(4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#98).

20

[0259]

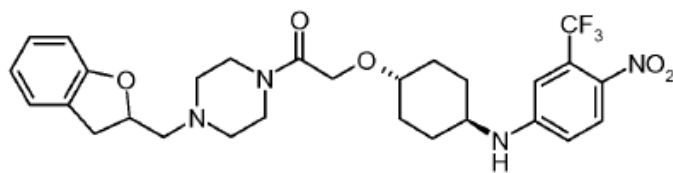
[0260] 4-metüül-2-(piperasiin-1-üül)kinoliini (100 mg, 0,44 mmol) lahusele

diklorometaanis (20 ml) lisati EDAC·HCl (126 mg, 0,66 mmol, 1,5 eq), HOBt (88,8 mg, 0,66 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (133 mg, 1,31 mmol, 3 ekv) ja 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)oksü]äädikhape (190 mg, 0,52 mmol, 1,2 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel kustutati vee (50 ml) lisamisega ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi. Toormaterjal puhastati Prep-TLC-ga 50%-lise etüülatsetaadiga diklorometaanis, saades 1-[4-(4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluoro-

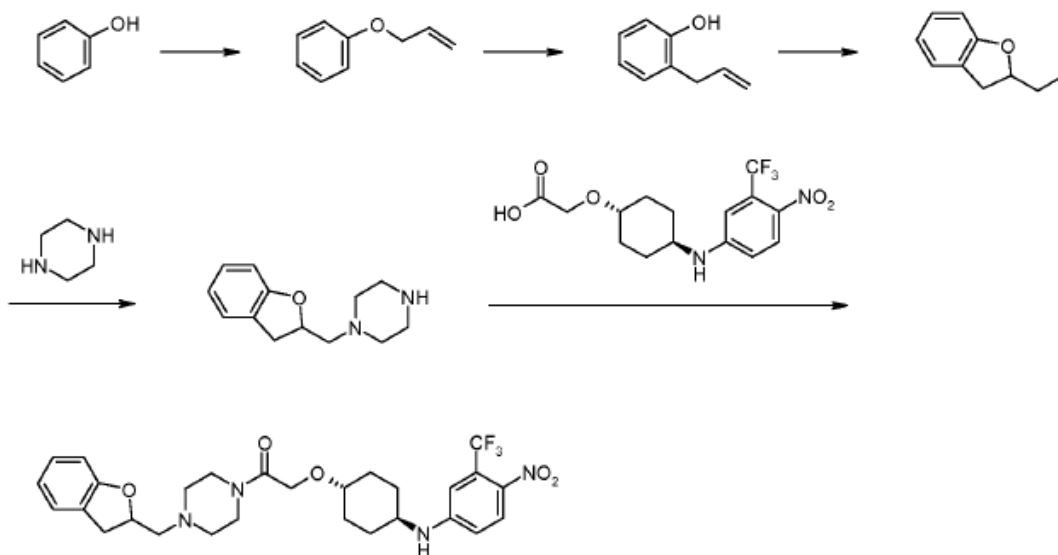
10 47%); (ES, m/z) $[M+H]^+$ 572,20 ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,63 - 6,67 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 7H), 3,39 - 3,52 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,46 - 1,53 (m, 2H), 1,25 - 1,36 (m, 2H).

15

Näide 12: Ühendi 24 valmistamine:**[0261]**

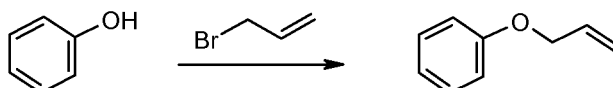


Ühend 24



Aste 1. Allüüloksübenseeni valmistamine

[0262]



5

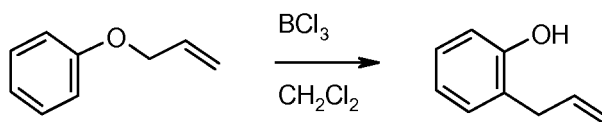
[0263] Ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas fenooli (30 g, 319 mmol) lahust atsetonitriilis (150 ml), lisati toatemperatuuril kaaliumkarbonaat (66 g, 478 mmol) ja allüülbromiid (49,8 g, 412 mmol). Segu kuumutati 50 °C-ni ja segati 3,5 tundi. Tahked
 10 ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti minimaalse mahuni. Toormaterjal lahjendati veega (200 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Kombineeritud orgaanilised kihid pesti soolalahusega (2 x 100 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti, saades toorainena
 15 2H), 6,89 - 6,96 (m, 3H), 5,99 - 6,12 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J =$

10,5 Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H).

Aste 2. 2-allüülfenooli valmistamine

[0264]

5



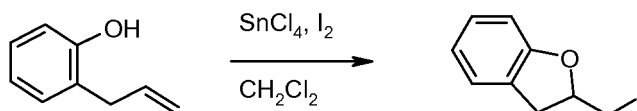
[0265] Allüüloksübenseeni (34 g, töötlemata) lahust diklorometaanis (200 ml) töödeldi BCl₃ 1N lahusega (279 ml, 279 mmol) diklorometaanis temperatuurivahemikus -30 kuni -20 ° C lämmastiku inertses atmosfääris. Pärast 30-minutilist segamist kustutati reaktioonisegu jääveega (200 ml) ja eraldati orgaaniline kiht. Veekihti ekstraheeriti etüülatsetaadiga (2 x 100 ml). Ühendatud orgaanilised kihid pesti kihid naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahusega (200 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil 0,5-2,5%-lise etüülatsetaadiga petrooleetris elueerimiseks. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-(prop-2-een-1-üül)fenooli helekollase õlina (23 g, 66%);¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,93 - 6,08 (m, 1H), 5,12 - 5,18 (m, 1H), 5,02 - 5,09 (m, 1H), 3,41(d, $J = 6,3$ Hz, 2H).

10

15

20 Aste 3. 2-(jodometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani valmistamine

[0266]

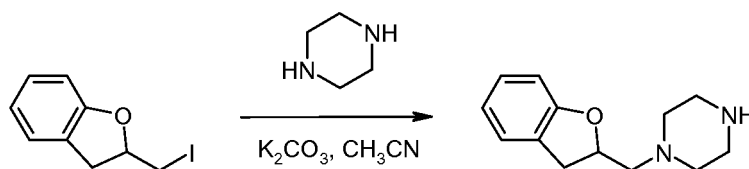


[0267] 2-allüülfenooli (10 g, 75 mmol) lahusele diklorometaanis (150 ml) lisati SnCl₄ (29,7 g, 37,3 mmol, 0,5 ekv) ja jood (19 g, 75 mmol, 1 ekv) toatemperatuuril. Pärast 5,5 tunnist segamist lahjendati reaktioonisegu täiendava diklorometaaniga (200 ml) ja seejärel kustutati veega (200 ml). Orgaaniline kiht eraldati ja veekihi pH reguleeriti

25

väärtuseni ~8 naatriumvesinikkarbonaadiga ja seejärel ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 150 ml). Orgaanilised kihid ühendati, pesti 5%-lise Na₂S₂O₄ vesilahusega (200 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Toormaterjal puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks 0,5-1%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 2- (jodometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani pruuni õlina (7 g, 36%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,09 - 7,17 (m, 2H), 6,74 - 6,89 (m, 2H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 3,30 - 3,47 (m, 3H), 3,00 - 3,08 (m, 1H).

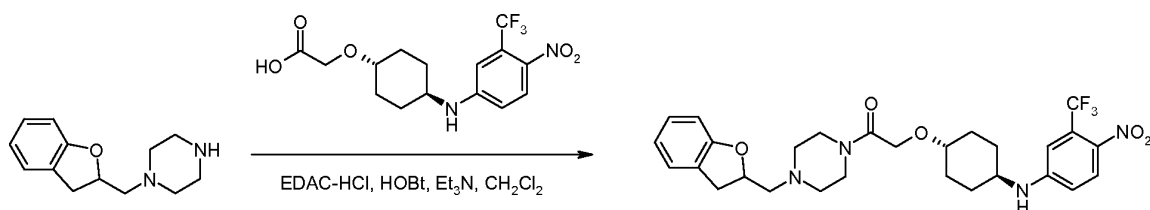
10 **Aste 4. 1-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üülmetüül)piperasiini valmistamine [0268]**



[0269] 2-jodometüül-2,3-dihüdro-1-bensofuraani (5,3 g, 20,4 mmol) lahusele atsetonitriilis (70 ml) lisati kaaliumkarbonaat (5,6 g, 40,5 mmol, 2 ekv) ja piperasiin (8,8 g, 102,2 mmol, 5 ekv). Saadud segu kuumutati tagasijooksutemperatuuril 2 tundi. Seejärel tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis. Toorprodukt puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks 0,5-2,5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üülmetüül) piperasiini pruuni õlina (2,4 g, 54%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 219; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,07 - 7,17 (m, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 2H), 4,92 - 5,01 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 9,0 Hz, 15,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,99 (m, 4H), 2,71 - 2,82 (m, 1H), 2,53 - 2,71 (m, 6H).

25 **Aste 5. 1-[4-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#24).**

[0270]

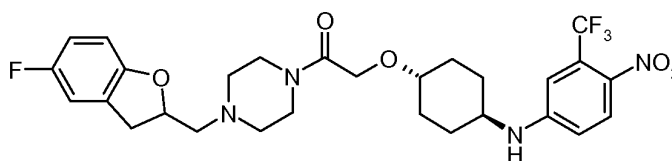


[0271] 2-[(4-[4-nitro-3-

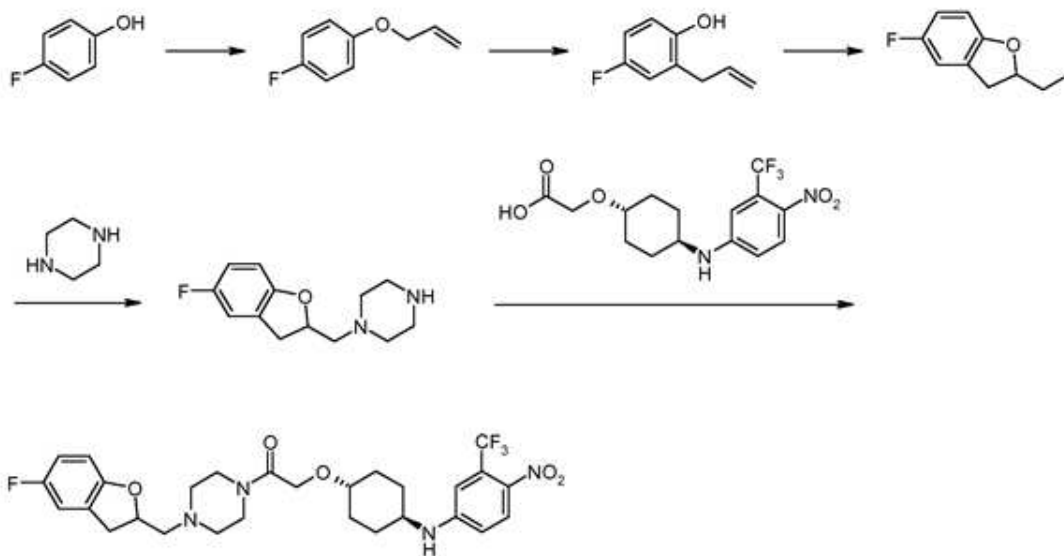
- 5 (trifluorometüül)fenüül]aminotsükloheksüül)oksü]äädikhappe (900 mg, 2,48 mmol) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati üleöö toatemperatuuril segades EDAC·HCl (661 mg, 3,45 mmol), HOBt (464 mg, 3,43 mmol), trietüülamiin (463 mg, 4,58 mmol) ja 1-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin (500 mg, 2,29 mmol) diklorometaanis (1 ml). Seejärel segu lahjendati diklorometaaniga (300 ml) ja pesti
- 10 veega (100 ml). Orgaaniline kiht kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati silikageelkolonniga, elueerides 0,5%-3%-lise metanooliga diklorometaanis, saades 1-[4-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan -2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]
- amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni kollase tahkisena (462,4 mg, 36%); (ES, m/z):
- 15 [M+H]⁺ 563,00; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 6,77 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,03 (broad s, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,67 - 3,78 (m, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 3H), 2,66 - 2,99 (m, 6H), 2,13 - 2,23 (m, 4H), 1,41 - 1,63 (m, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 3H).

20 **Näide 13: Ühendi 77 valmistamine:**

[0272]



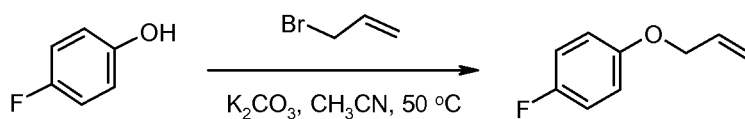
Ühend 77



Aste 1. 1-allüüloksü-4-fluoro-benseeni valmistamine

[0273]

5



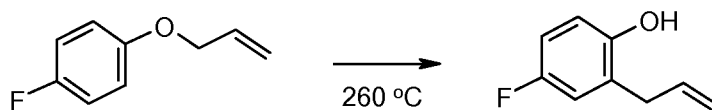
[0274] 1-liitrisesse ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 500 ml atsetonitriili, lisati 4-fluorofenool (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromoprop-1-een (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 ekv) ja kaaliumkarbonaat (55 g, 398 mmol, 1,5 ekv). Segu segati 3,5 tundi 60 °C juures (õlivann). Tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades 25,0 g toorsaadust kollase õlina; 61%.

10

Aste 2. 2-allüül-4-fluoro-fenooli valmistamine

[0275]

15

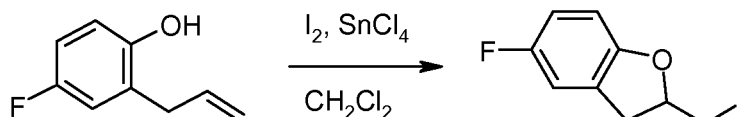


[0276] 1-allüüloksü-4-fluoro-benseeni (23,0 g, 151 mmol) kuumutati 250 ml

ümarapõhjalises kolvis 260 °C juures 5 tundi. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks petrooleetrit/etüülatsetaati. Produkti sisaldavad fraktsioonid kontsentreeriti vaakumis, saades 18,0 g (78%) kollast õli.

5 **Aste 3. 5-fluoro-2-jodometüül-2,3-dihüdro-bensofuraani valmistamine**

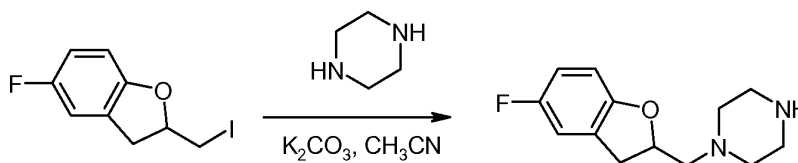
[0277]



- 10 [0278] 4-fluoro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli (5 g, 32,9 mmol) lahusele diklorometaanis (125 ml) lisati SnCl₄ (4,28 g, 16,5 mmol) ja jood (8,36 g, 32,9 mmol) toatemperatuuril. Pärast 18 tundi möödumist kustutati reaktsioonisegu veega (150 ml) ja pH seati väärtuseni ~8 naatriumhüdroksiidi vesilahusega (2N). Orgaaniline kiht eraldati ja veekihti ekstraheeriti diklorometaaniga (2 x 100 ml). Kombineeritud orgaanilist kihti
- 15 pesti joodi eemaldamiseks Na₂S₂O₄-ga (3 x 100 ml, 5%) ja kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga. Lahus filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorjääk puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 0,5-1%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 5-fluoro-2- (jodometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani kollase õlina (5 g, 54%);
- 20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,03 - 7,08 (dd, *J* = 5,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (dt, *J* = 2,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (dd, *J* = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H).

25 **Aste 4. 1-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiini valmistamine**

[0279]

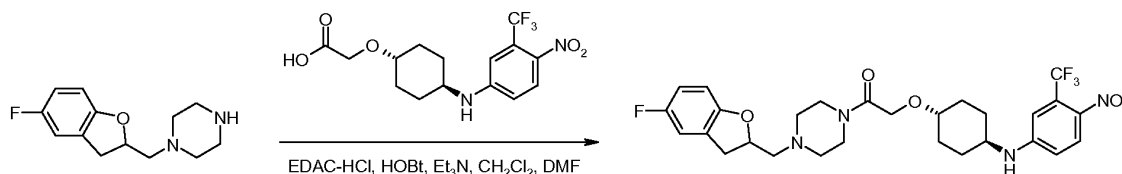


[0280] 100 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 40 ml atsetonitriili, lisati 5-fluoro-2-jodometüül-2,3-dihüdro-bensofuraan (5,7 g, 20,5 mmol), piperasiin (6,6 g, 76,6 mmol, 4 ekv) ja kaaliumkarbonaat (4,2 g, 30,4 mmol, 1,5 ekv). Segu segati toatemperatuuril 4 tundi. Reaktsioonisegu lahjendati veega ja seejärel ekstraheeriti 3 x 200 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Seejärel toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks metanooli/diklorometaani. Produkti sisaldavad fraktsioonid kontsentreeriti vaakumis, saades 2,2 g (45%) asendatud piperasiini tumepunase õlina.

10

Aste 5. 2-kloro-1-[4-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoooni valmistamine (#77).

[0281]



15

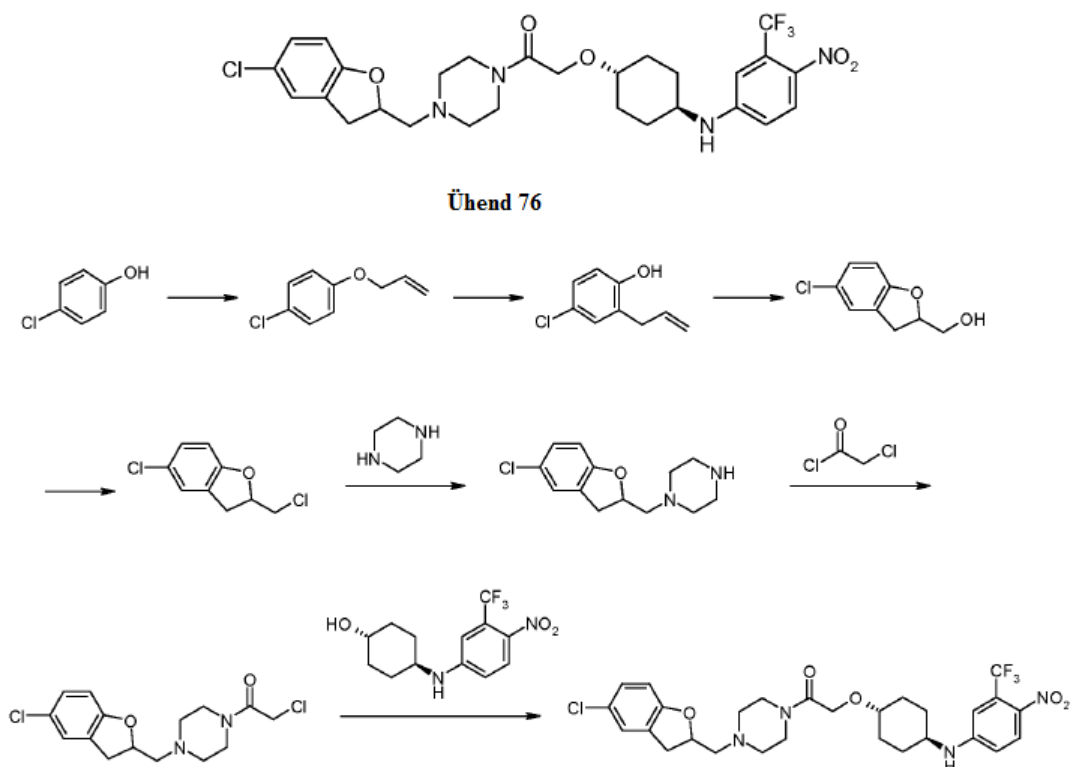
[0282] 50 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 20 ml diklorometaani, lisati 1-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin (100 mg, 0,42 mmol), 2-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül)oksü]äädikhape (230 mg, 0,63 mmol, 1,5 ekv), EDAC·HCl (122 mg, 0,64 mmol, 1,5 ekv), HOBT (86 mg, 0,64 mmol, 1,5 ekv) ja trietüülamiin (128 mg, 1,26 mmol, 3,0 ekv). Lahust segati toatemperatuuril 16 tundi. Toorsaadust lahjendati veega ja seejärel ekstraheeriti 3 x 50 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Toorprodukt kromatografeeriti seejärel silikageelil, kasutades elueerimiseks metanooli/diklorometaani. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 150 mg amiidi helekollase tahkisena (57%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 581,3; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,75 - 6,91 (m, 3H), 6,60 - 6,71 (m, 2H), 5,00 (broad s, 1H), 4,48 (d, J = 7,5 Hz,

25

1H), 3,66 (s, 2H), 3,48 - 3,80 (broad m, 4H), 3,22 - 3,50 (broad m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,50 - 2,75 (broad m, 4H), 2,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 1,38 - 1,58 (dd, $J = 10,5, 22,5$ Hz, 2H), 1,22 - 1,34 (dd, $J = \sim 10,9, 22,5$ Hz, 2H).

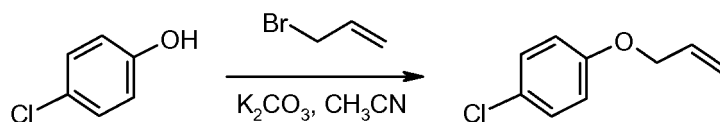
5 **Näide 14: Ühend 76 valmistamine:**

[0283]



Aste 1. 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni valmistamine

10 [0284]



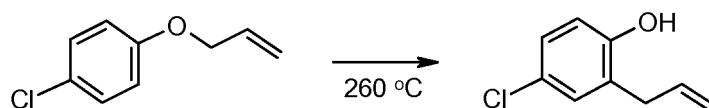
[0285] 4-klorofenooli (30 g, 233 mmol) lahusele atsetonitriilis (100 ml) lisati kaaliumkarbonaat (48,1 g, 349 mmol, 1,5 ekv) ja allüülbromiid (36,28 g, 299,9 mmol, 1,3 ekv) tilkhaaval, segades 5 tundi 50 °C juures õlivannis. Tahked ained filtriti välja ja vedelik kontsentreeriti vaakumis, saades 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni

15

kollase õlina (34 g, 86%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,20 - 7,25 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 5,96 - 6,09 (m, 1H), 5,27 - 5,44 (m, 2H), 4,49 - 4,51 (m, 2H).

Aste 2. 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli valmistamine

5 [0286]

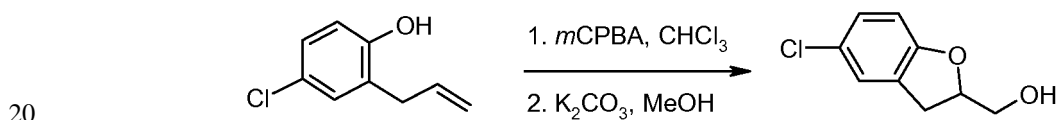


10 [0287] 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üül)benseeni (34 g, 202 mmol) segati temperatuuril 260 °C 7 tundi. Reaktsioonisegu puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül) fenooli helepruuni õlina (17 g, töötlemata); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 - 7,09 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,92 - 6,05 (m, 1H), 5,13 - 5,20 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H).

15

Aste 3. (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metanooli valmistamine

[0288]



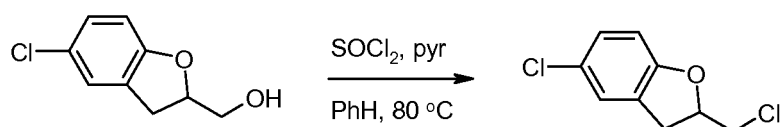
[0289] 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli (17 g, töötlemata, nominaalselt 101 mmol) lahusele kloroformis (100 ml) lisati *m*CPBA (17,4 g, 101 mmol, 1 ekv), segades 1 tund 50 °C juures õlivannis. Seejärel reaktsioonisegu kontsentreeriti vaakumis ja lahustati uuesti MeOH-s (100 ml). Lisati kaaliumkarbonaat (27,6 g, 200 mmol, 2 ekv) ja segu segati 5 tundi temperatuuril 50 °C. Tahked ained eraldati filtrimisel ja filtraat kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad

25

fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metanooli kollase õlina (6,15 g); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,00 - 7,18 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,88 - 4,97 (m, 1H), 3,85 - 3,90 (m, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (dd, $J = 9,3$ Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,98 - 3,05 (dd, $J = 7,5$ Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,10 (broad s, 1H).

Aste 4. 5-kloro-2-(klorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani valmistamine

[0290]



10

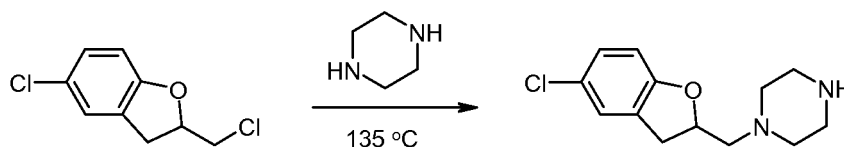
[0291] (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metanooli (3 g, 16 mmol) lahusele benseenis (50 ml) lisati püridiin (1,55 g, 19,6 mmol, 1,2 ekv) ja tionüülkloriid (2,72 g, 23,0 mmol) tilkhaaval, segades temperatuuril 0 °C 7 tundi 80 °C juures õlivannis. Reaktsioonisegu pH seati väärtuseni ~ 8 h naatriumvesinikkarbonaadi vesilahusega ja seejärel ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 50 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorprodukt puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 5-kloro-2-(klorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani valkja tahkisena (1,5 g, 46 %); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 3,64 - 3,76 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (dd, $J = 9,3$ Hz, 16,2 Hz, 1H), 3,09 - 3,17 (dd, $J = 6,6$ Hz, 16,2 Hz, 1H).

20

Aste 5. 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiini valmistamine

25

[0292]



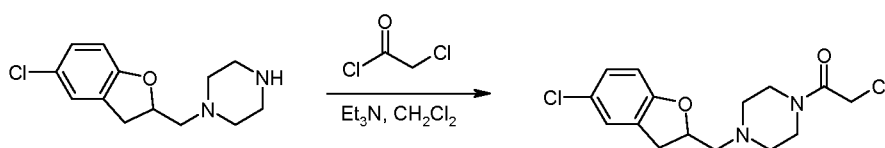
[0293] 5-kloro-2-(klorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraanile (1,6 g, 7,9 mmol) lisati piperasiin (2,72 g, 31,6 mmol, 4 ekv), segades 15 tundi temperatuuril 135 °C õlivannis.

5 Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list diklorometaani metanoolis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiini helekollase tahkisenä (1,3 g, 65%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 253; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,93 - 5,03 (m, 1H), 3,20 - 3,29

10 (m, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 6H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 5H).

Aste 6. 2-kloro-1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valmistamine

[0294]



15

[0295] 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiini (1,3 g, 5,1 mmol) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati trietüülamiin (782 mg, 7,73 mmol, 1,5 ekv) ja 2-kloroatsetüülkloriidi (758 mg, 6,71 mmol, 1,3 ekv) tilkhaaval, segades

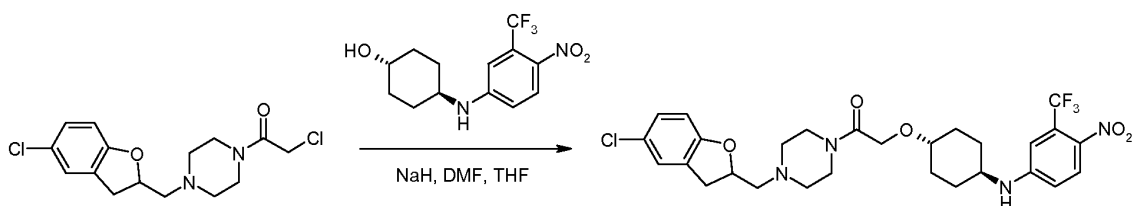
20 temperatuuril 0 °C 1 tund toatemperatuuril. Reaktsioonisegu kustutati vee (80 ml) lisamisega ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toorsaadus puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti

25 vaakumis, saades 2-kloro-1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni kollase õlina (1,0 g, 59%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 329; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,04 - 7,12 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 - 5,08 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,56 - 3,73 (m, 5H), 3,23 - 3,32 (dd, *J* = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H),

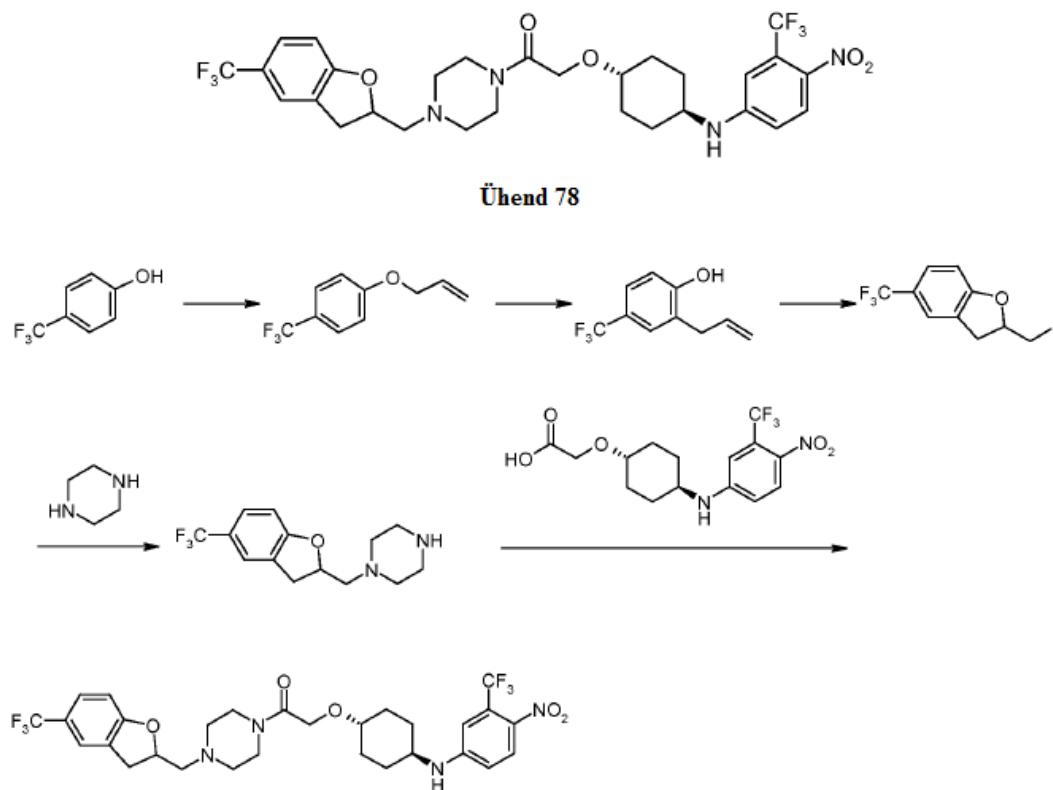
2,91 - 2,99 (dd, $J = 7,8$ Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,84 (dd, $J = 7,8$ Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,75 (m, 4H).

Aste 7. 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-
2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni
valmistamine (#76).

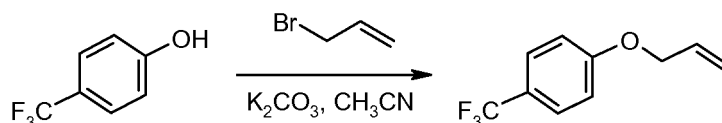
[0296]



[0297] 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksaan-1-ooli (40 mg, 0,13 mmol) lahusele tetrahüdrofuraanis (1 ml) ja *N,N*-dimetüülformamiidile (0,3 ml) lisati naatriumhüdriid (26 mg, 1,08 mmol, 8 ekv), segades 30 minutit temperatuuril 0 °C. Seejärel lisati 2-kloro,-1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni (90 mg, 0,27 mmol, 2 ekv) tetrahüdrofuraanis (0,5 ml), segades 5 tundi toatemperatuuril. Reaktsioonisegu kustutati veega (20 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati ja kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis Toormaterjal puhastati Pre-TLC-ga, kasutades elueerimiseks 50%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü] etaan-1-ooni kollase tahkisena (29,8 mg, 38%); (ES, m/z): $[M+H]^+$ 597,35; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 2H), 5,01 (broad s, 1H), 4,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60 - 3,73 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (dd, $J = 9,3$ Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,99 (dd, $J = 7,8$ Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,84 (m, 1H), 2,62 - 2,77 (m, 4H), 2,12 - 2,16 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 3H), 1,22 - 1,30 (m, 3H).

Näide 15: Ühendi 78 valmistamine**[0298]**

5

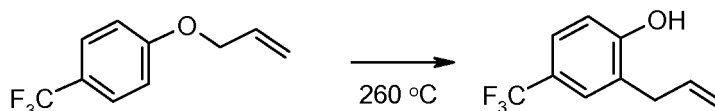
Aste 1. 1-(prop-2-een-1-üüloksü)-4-(trifluorometüül)benseeni valmistamine**[0299]**

- 10 **[0300]** 4-(trifluorometüül)fenooli (50 g, 308 mmol) lahusele CH₃CN-s (600 ml) lisati kaaliumkarbonaat (64 g, 463 mmol, 1,5 ekv) ja allüülbromiid (48 g, 397 mmol, 1,3 ekv), segades õlivannil üleöö temperatuuril 50 °C. Tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti minimaalse mahuni, mis lahjendati veega (200 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Ühendatud orgaanilised kihid pesti soolalahusega (2 x
- 15 200 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades 1-(prop-2-een-1-üüloksü)-4-(tri-fluorometüül)benseeni kollase õlina

(35 g, 56%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,98 - 6,11 (m, 1H), 5,30 - 5,46 (m, 2H), 4,57 - 4,58 (m, 2H).

Aste 2. 2-(prop-2-een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli valmistamine

5 [0301]

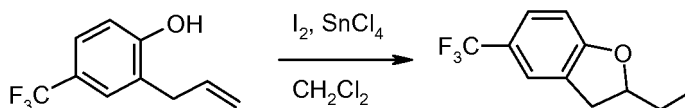


[0302] 1-(prop-2-een-1-üül)oksü-4-(trifluorometüül)benseeni (30 g, 148 mmol) lahust diklorometaanis (250 ml) töödeldi 1N BCl_3 lahusega (163 ml, 163 mmol, 1,1 ekv) diklorometaanis 2,5 tundi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ juures lämmastiku inertses atmosfääris. Seejärel reaktsoonisegu kustutati jääveega (200 ml) ja orgaaniline kiht eraldati. Veekiht ekstraheeriti edasi diklorometaaniga (3 x 200 ml) ja ühendatud orgaanilist kihti pesti naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahusega (200 ml) ja kuivatati siis veevaba magneesiumsulfaadiga. Lahust filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-(prop-2-
15 een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli värvitu õlina (25 g, 83%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,86 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,94 - 6,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 - 5,22 (m, 2H), 3,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H).

Aste 3. 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani valmistamine

20

[0303]



[0304] 2-(prop-2-een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli (4 g, 20 mmol) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati tilkhaaval SnCl_4 (2,6 g, 10,0 mmol, 0,5 ekv) ja jood (5,03 g, 19,8 mmol, 1 ekv), segades 6 tundi toatemperatuuril. Reaktsoonisegu lahjendati diklorometaaniga (200 ml) ja kustutati vee (100 ml) lisamisega. Orgaaniline kiht

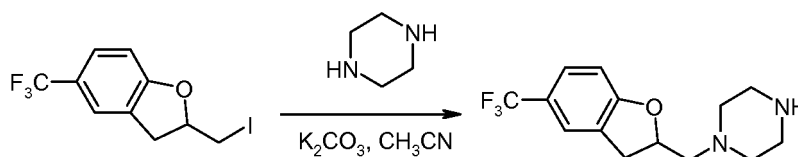
25

eraldati ja veekihi pH seati väärtuseni ~8 naatriumvesinikkarbonaadi vesilahusega. Veekihti ekstraheeriti edasi diklorometaaniga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, pesti joodi ülejäägi eemaldamiseks Na₂S₂O₄ vesilahusega (5%, 100 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal
 5 puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan värvitu õlina (2,8 g, 43%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 3,05 - 3,12 (m, 1H).

10

Aste 4. 1-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiini valmistamine

[0305]

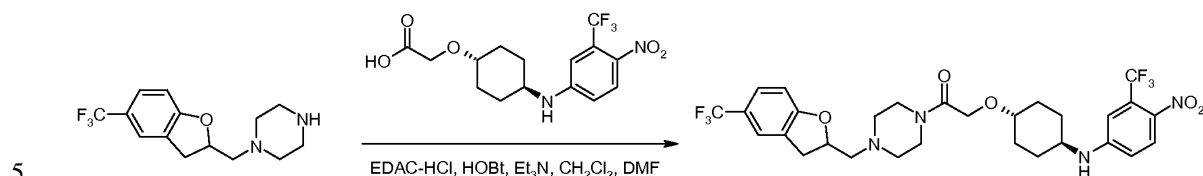


15

[0306] 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani (2,8 g, 8,5 mmol) lahusele CH₃CN-s (40 ml) lisati kaaliumkarbonaat (2,36 g, 17,1 mmol, 2 ekv) ja piperasiin (2,94 g, 34,1 mmol, 4 ekv) toatemperatuuril. Segu kuumutati tagasijooksutemperatuuril 3 tundi, tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti
 20 vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-2,5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[[5- (trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin helekollase õlina (1,25 g, 51%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 287; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4
 25 Hz, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 4H), 2,78 - 2,80 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 4H).

Aste 5. 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-ooni valmistamine (#78).

[0307]



[0308] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]äädikhappe (100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (30 ml) lahusele lisati EDAC·HCl (79,6 mg, 0,42 mmol, 1,5 ekv), HOBT (55,9 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (55,9 mg, 0,55 mmol, 1,5 ekv) ja 1-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin (86,9 mg, 0,30 mmol, 1,1 ekv). Lahust segati toatemperatuuril üleöö. Reaktsioonisegu lahjendati veega (50 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks 25%-list etüülatsetaati diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-ooni kollase tahkisena (69,9 mg, 40%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 631,20; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H), 5,10 (broad s, 1H), 4,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,61 - 3,82 (m, 3H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 3,01 - 3,07 (dd, J = 7,8 Hz, 16,2 Hz, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,54 - 2,74 (m, 4H), 2,12 - 2,18 (m, 4H), 1,43 - 1,59 (m, 3H), 1,24 - 1,35 (m, 3H).

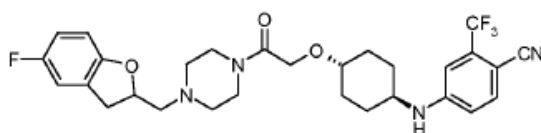
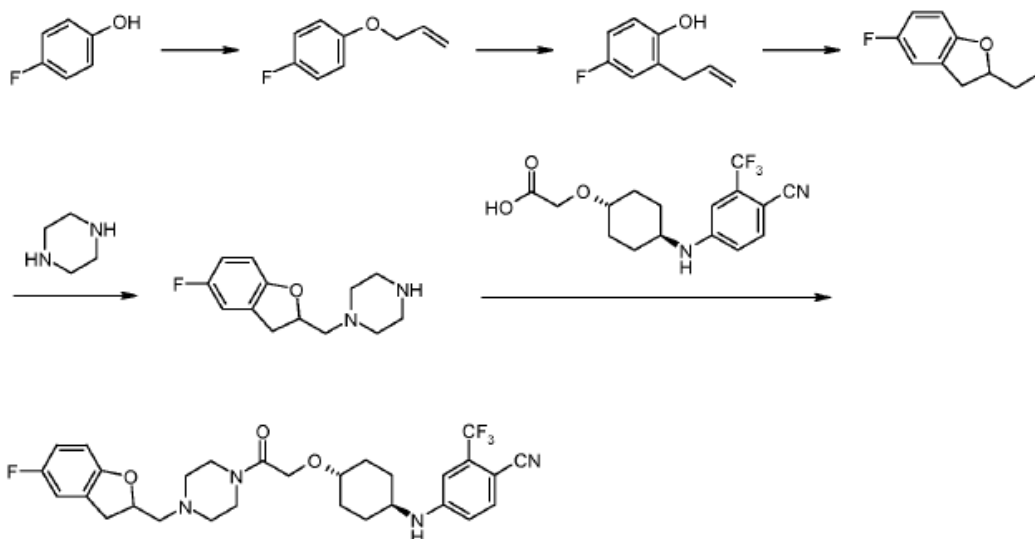
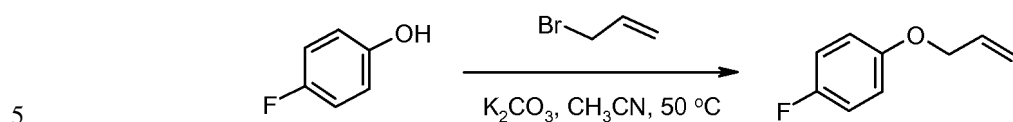
10

15

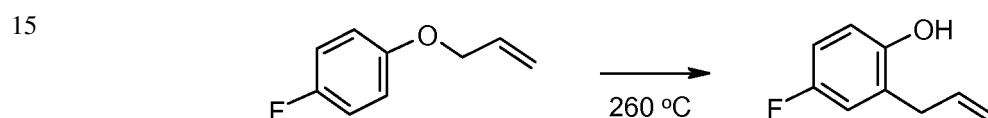
20

25 **Näide 16: Ühendi 83 valmistamine**

[0309]

**Ühend 83****Aste 1. 1-allüüloksü-4-fluoro-benseeni valmistamine****[0310]**

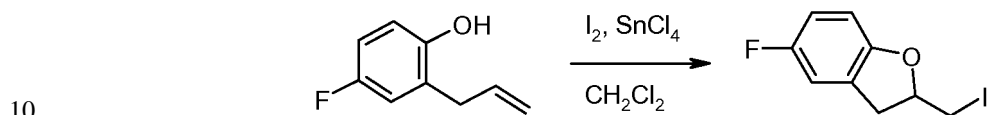
[0311] 1-liitrisesse ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 500 ml atsetonitriili, lisati 4-fluorofenooli (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromoprop-1-eeni (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 ekv) ja kaaliumkarbonaati (55 g, 398 mmol, 1,5 ekv). Segu segati 3,5 tundi 60 °C juures (õlivann). Tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades 25,0 g
10 toorsaadust kollase õlina; 61%.

Aste 2. 2-allüül-4-fluoro-fenooli valmistamine**[0312]**

[0313] 250 ml ümarapõhjalises kolvis kuumutati 1-fluoro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni (23,0 g, 151 mmol) 5 tundi temperatuuril 260 °C. Toorprodukt puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks petrooleetrit/etüülatsetaati. Produkti sisaldavad fraktsioonid kontsentreeriti vaakumis, saades 18,0 g (78%) kollast õli.

Aste 3. 5-fluoro-2-jodometüül-2,3-dihüdro-bensofuraani valmistamine

[0314]

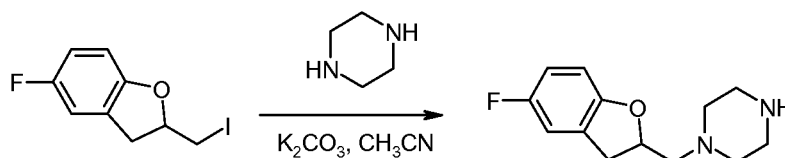


[0315] 4-fluoro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli (5 g, 32,9 mmol) lahusele diklorometaanis (125 ml) lisati SnCl₄ (4,28 g, 16,5 mmol) ja jood (8,36 g, 32,9 mmol) toatemperatuuril. Pärast veel 18 tundi kustutati reaktsioon veega (150 ml) ja pH väärtus seati NaOH vesilahusega (2N) väärtusele 8. Orgaaniline kiht eraldati ja veekihti ekstraheeriti diklorometaaniga (2 x 100 ml). Kombineeritud orgaanilist kihti pesti joodi eemaldamiseks Na₂S₂O₄-ga (3 x 100 ml, 5%) ja kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga. Lahus filtreeriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Toorjääk puhastati silikageelkolonniga, elueerides 0,5-1%-lise etüülatsetaadiga petrooleetris, saades 5-fluoro-2-(jodometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani kollase õlina (5 g, 54%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7,03 - 7,08 (dd, *J* = 5,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (dt, *J* = 2,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (dd, *J* = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H).

20

25 **Aste 4. 1-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiini valmistamine**

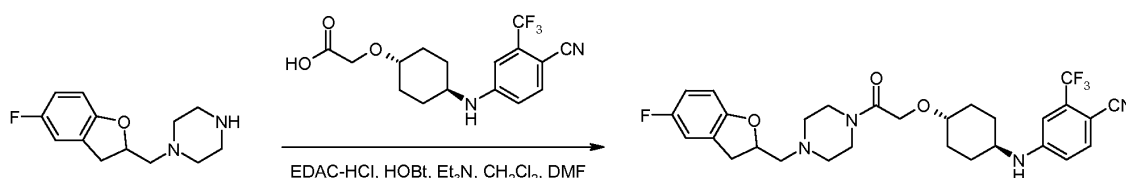
[0316]



[0317] 100 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 40 ml atsetonitriili, lisati 5-fluoro-2-jodometüül-2,3-dihüdro-bensofuraan (5,7 g, 20,5 mmol), piperasiin (6,6 g, 76,6 mmol, 4 ekv) ja kaaliumkarbonaat (4,2 g, 30,4 mmol, 1,5 ekv). Segu segati toatemperatuuril 4 tundi. Reaktsioonisegu lahjendati veega ja seejärel ekstraheeriti 3 x 200 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtriti ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toorprodukt kromatografeeriti seejärel silikageelil, kasutades elueerimiseks metanooli/diklorometaani. Produkti sisaldavad fraktsioonid kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades 2,2 g (45%) asendatud piperasiini tumepunase õlina.

Aste 5. 4-[[4-(3-[4-[(5-fluoro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-oksopro- poksü)tsükloheksüül] amino]-2-(trifluorometüül)bensoonitriili valmistamine (#83).

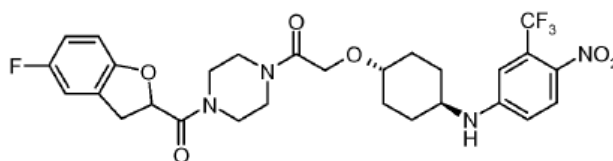
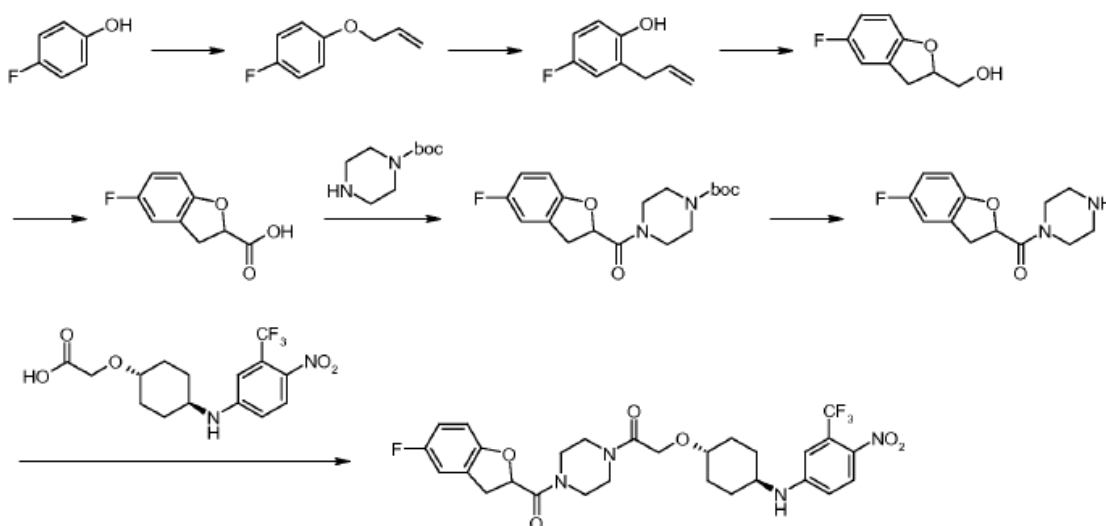
[0318]



[0319] 2-[[4-[[4-(3-(trifluorometüül)fenüül]amino)tsükloheksüül]oksü]äädikhappe (216 mg, 0,63 mmol, 1,5 ekv) lahusele diklorometaanis (25 ml) lisati EDAC·HCl (122 mg, 0,64 mmol, 1,5 ekv), HOBt (86 mg, 0,64 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (128 mg, 1,26 mmol, 3 ekv) ja 1-[(5-fluoro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin (100 mg, 0,42 mmol) toatemperatuuril. Lahust segati toatemperatuuril üleöö, lahjendati diklorometaaniga (150 ml) ja pesti veega (80 ml). Orgaaniline kiht kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal

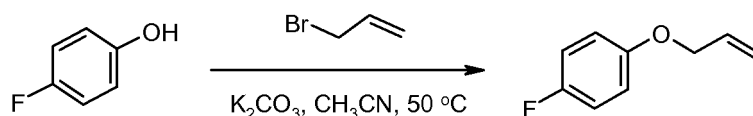
puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-2%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontseentreeriti vaakumis, saades 4-[[4-(3-[4-[(5-fluoro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-oksopropoksü)tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül) bensonitriili valge tahkisenä (0,18 g, 69%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 561,20; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,92 (m, 3H), 6,64 - 6,71 (m, 2H), 5,13 (broad s, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,67 - 3,77 (m, 3H), 3,34 - 3,47 (m, 3H), 2,92 - 2,99 (dd, *J* = ~8,1 Hz, ~15,9 Hz, 1H), 2,51 - 2,89 (m, 5H), 2,15 - 2,25 (broadened d, *J* = 9,9 Hz, 4H), 1,41 - 1,48 (m, 3H), 1,21 - 1,32 (m, 3H).

10

Näide 17: Ühendi 80 valmistamine**[0320]****Ühend 80**

15

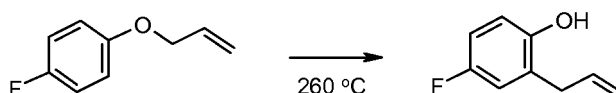
Aste 1. 1-allüüloksü-4-fluoro-benseeni valmistamine**[0321]**



[0322] 1-liitrilisse ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 500 ml atsetonitriili, lisati 4-fluorofenool (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromoprop-1-een (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 eq) ja kaaliumkarbonaat (55 g, 398 mmol, 1,5 ekv). Segu segati 3,5 tundi $60\text{ }^\circ\text{C}$ juures (õlivann). Tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades 25,0 g toorprodukti kollase õlina; 61%.

10 Aste 2. 2-allüül-4-fluoro-fenooli valmistamine

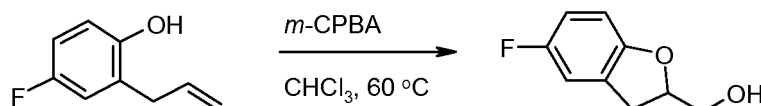
[0323]



[0324] 250 ml ümarapõhjalises kolvis kuumutati 1-fluoro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni (23,0 g, 151 mmol) 5 tundi temperatuuril $260\text{ }^\circ\text{C}$. Toorprodukti puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks petrooleetrit/etüülatsetaati. Produkti sisaldavad fraktsioonid kontsentreeriti vaakumis, saades 18,0 g (78%) kollast õli.

20 Aste 3. (5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üül)-metanooli valmistamine

[0325]

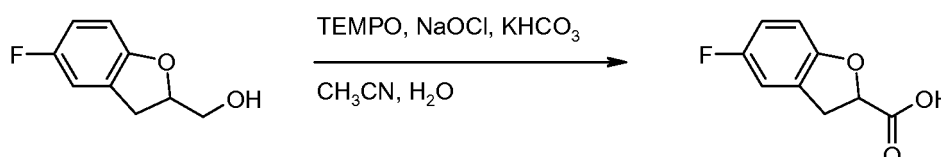


[0326] 500 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 2-allüül-4-fluoro-fenooli (10,0 g, 65,7 mmol) lahust 300 ml kloroformis, lisati *m*-CPBA (11 g, 64 mmol, ~0,96 ekv). Segu kuumutati 6 tundi temperatuuril $60\text{ }^\circ\text{C}$ (õlivann). Segu jahutati toatemperatuurini ja tahked ained filtriti välja ja pesti 3 x 20 ml kloroformiga. Filtraati pesti *m*-CPBA jälgede eemaldamiseks küllastunud $NaHCO_3$ vesilahusega (2 x 100 ml), kuivatati

magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Seejärel toorjääk
 kromatografeeriti silikageelil, kasutades elueerimiseks petrooleetrit/etüülatsetaati.
 Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 8,5 g
 alkoholi kollase õlina (77%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,84 -
 5 6,78 (m, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (dd, $J = 3,3$ Hz, 12
 Hz, 1H), 3,78 - 3,70 (dd, $J = 3,3$ Hz, 12 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (dd, $J = 9,3$ Hz, 15,9 Hz,
 1H), 3,01 - 3,08 (dd, $J = 7,5$ Hz, 15,9 Hz, 1H).

Aste 4. 5-fluoro-2,3-dihydro-bensofuraan-2-karboksüülhappe valmistamine

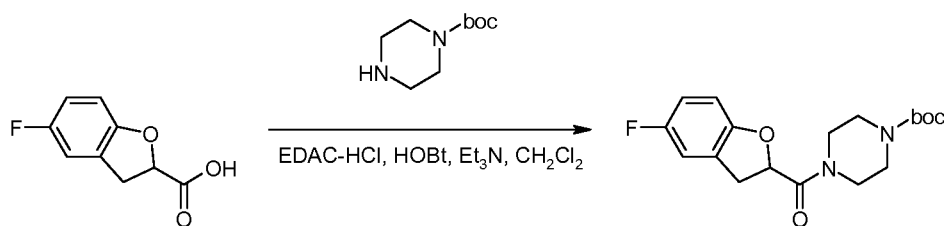
10 [0327]



[0328] 500 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas (5-fluoro-2,3-dihydrobensofuraan-
 2-üül)-metanooli (3,0 g, 17,8 mmol) lahust 100 ml atsetonitriilis lisati
 15 kaaliumbikarbonaadi (7,14 g, 71,4 mmol, 4 ekv) lahust 30 ml vees. Segu jahutati
 temperatuurini 0 °C ja lisati TEMPO (56 mg, 0,36 mmol, 2 mol%), millele järgnes
 NaOCl(aq) (60 ml, 1,1 ekv) tilkhaaval lisamine. Segu segati seejärel 1,5 tundi
 toatemperatuuril. Seejärel seati pH väärtuseni 4, kasutades vesinikkloriidi vesilahust
 (3N). Seejärel segu ekstraheeriti 3 x 80 ml etüülatsetaadiga. Orgaanilised fraktsioonid
 20 ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis,
 saades 2,0 g toorprodukti kollase tahkisena.

Aste 6. 4-(5-fluoro-2,3-dihydro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-karbok- süülhappe *tert*-butüülestri valmistamine

25 [0329]



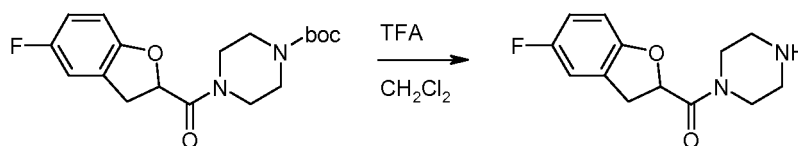
[0330] 250 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas 5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-karboksüülhappe (1,8 g, 9,9 mmol) lahust 100 ml diklorometaanis lisati

5 EDAC·HCl (2,85 g, 14,9 mmol, 1,5 ekv), HOBT (2,00 g, 14,8 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (2,00 g, 19,8 mmol, 2,0 ekv) ja *t*-butüülpiperasiin-1-karboksülaati (2,20 g, 11,8 mmol, 1,2 ekv). Lahust segati toatemperatuuril üleöö, seejärel lahjendati 50 ml veega. Seejärel ekstraheeriti toorprodukt segust, kasutades 3 x 50 ml diklorometaani. Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Toorjääki puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/petrooleetrit. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1,8 g soovitud amiidi helekollase tahkisena (52%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (dd, *J* = 2,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,69 (dd, *J* = 4,2 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 7,2 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 3H), 3,46 -

15 3,67 (m, 5H), 3,26 - 3,39 (m, 2H), 1,49 (s, 1H).

Aste 7. (5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üül)-piperasiin-1-üül-metanooni valmistamine

[0331]



20

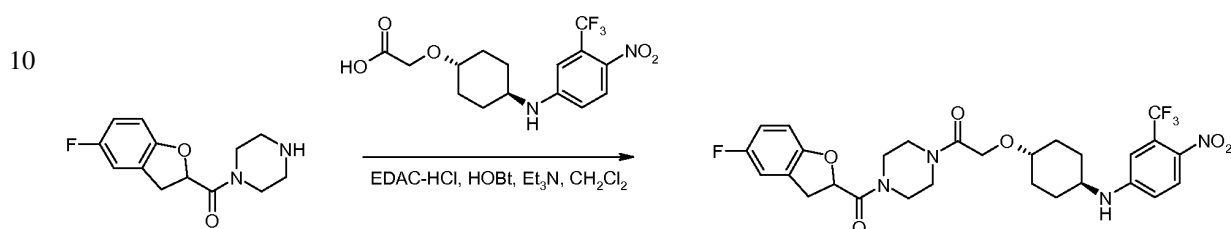
[0332] 100 ml ümarapõhjalisse kolbi lisati 4-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-karboksüülhappe *tert*-butüülestrit (1,8 g, 5,1 mmol), 50 ml diklorometaani ja 2 ml trifluoroäädikhapet. Lahust segati toatemperatuuril üleöö. Lahust tehti aluseliseks naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahuse lisamisega. Seejärel

25

segu ekstraheeriti 4 x 50 ml diklorometaaniga. Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1,2 grammi soovitud amiini pruuni õlina (94%).

5 **Aste 8. 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülloksü]-etanooni valmistamine (#80).**

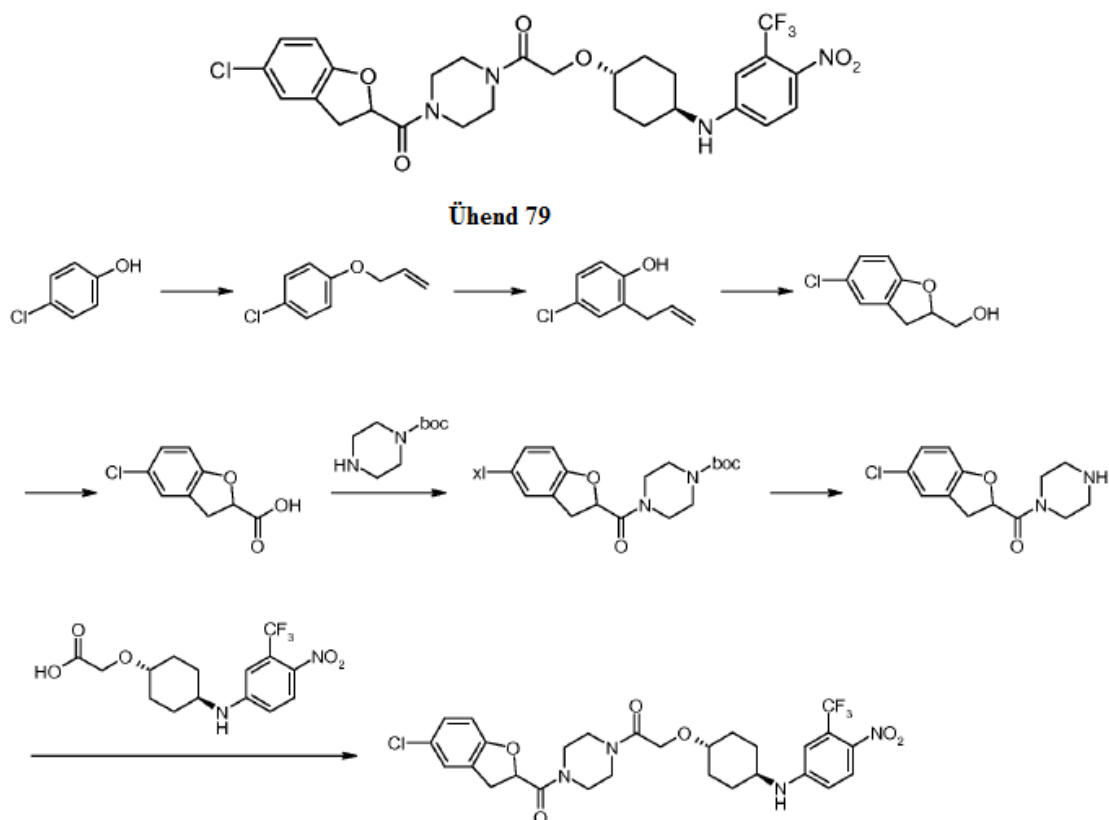
[0333]



[0334] 50 ml ümarapõhjalisse kolbi, mis sisaldas (5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-
 15 üül)-piperasiin-1-üül-metanooni (76 mg, 0,30 mmol, 1,1 ekv) lahust 30 ml
 diklorometaanis, lisati EDAC·HCl (76 mg, 0,40 mmol, 1,5 ekv), HOBT (56 mg, 0,41
 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (56 mg, 0,55 mmol, 2,0 ekv) ja [4-(4-nitro-3-
 trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülloksü]-äädikhape (100 mg, 0,28 mmol).
 Lahust segati üleöö toatemperatuuril, seejärel lahjendati 30 ml veega. Seejärel
 20 ekstraheeriti toorprodukt segust, kasutades 3 x 30 ml etüülatsetaati. Orgaanilised kihid
 ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis.
 Toorjääk puhastati silikageelkromatograafiaga, kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/
 diklorometaani. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis,
 saades 72 mg soovitud amiidi kollase tahkisenä (44%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ
 25 8,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 5,43 (m,
 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 3,27 - 3,80 (m, 8H), 2,12 - 2,22 (m, 4H), 1,50
 (dd, *J* = 7,8 Hz, 16,8 Hz, 2H), 1,31 (dd, *J* = 7,8 Hz, 16,8 Hz, 2H).

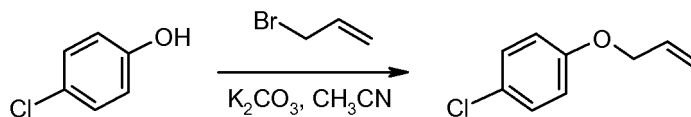
Näide 18: Ühendi 79 valmistamine

30 [0335]



Aste 1. 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni valmistamine

[0336]



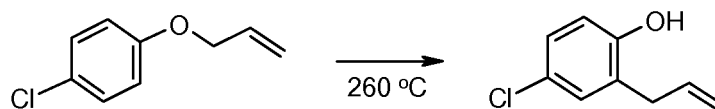
5

[0337] 4-klorofenooli (30 g, 233 mmol) lahusele atsetonitrilis (100 ml) lisati kaaliumkarbonaat (48,1 g, 349 mmol, 1,5 ekv) ja allüülbromiid (36,28 g, 299,9 mmol, 1,3 ekv) tilkhaaval, segades 5 tundi õlivannis 50 °C juures. Tahked ained filtriti välja ja vedelik kontsentreeriti vaakumis, saades 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üüloksü) benseeni kollase õlina (34 g, 86%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,20 - 7,25 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 5,96 - 6,09 (m, 1H), 5,27 - 5,44 (m, 2H), 4,49 - 4,51 (m, 2H).

10

Aste 2. 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli valmistamine

[0338]

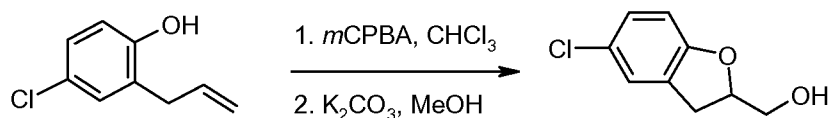


[0339] 1-kloro-4-(prop-2-een-1-üüloksü)benseeni (34 g, 202 mmol) segati temperatuuril 260 °C 7 tundi. Reaktsioonisegu puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül) fenooli helepruuni õlina (17 g, töötlemata); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,03 - 7,09 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,92 - 6,05 (m, 1H), 5,13 - 5,20 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H).

10

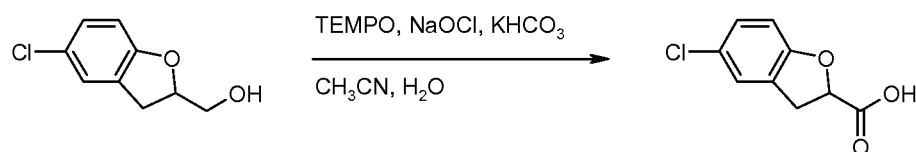
Aste 3. (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metanooli valmistamine

[0340]

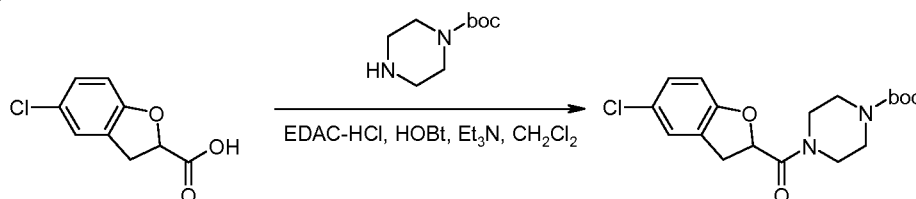


[0341] 4-kloro-2-(prop-2-een-1-üül)fenooli (17 g, töötlemata, nominaalselt 101 mmol) lahusele kloroformis (100 ml) lisati *m*CPBA (17,4 g, 101 mmol, 1 ekv), segades üks tund temperatuuril 50 °C õlivannis. Seejärel reaktsioonisegu kontsentreeriti vaakumis ja lahustati uuesti MeOH-s (100 ml). Lisati kaaliumkarbonaat (27,6 g, 200 mmol, 2 ekv) ja segu segati 5 tundi temperatuuril 50 °C. Tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 3%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül) metanooli kollase õlina (6,15 g); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,00 - 7,18 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,97 (m, 1H), 3,85 - 3,90 (m, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (dd, *J* = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,98 - 3,05 (dd, *J* = 7,5 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,10 (broad s, 1H).

25

Aste 4. 5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-karboksüülhappe valmistamine**[0342]**

[0343] (5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metanooli (2 g, 11 mmol), KHCO₃ (4,32 g, 43 mmol, 4 ekv) ja TEMPO (20 mg, 0,13 mmol, 0,1 ekv) lahusele vees (8 ml) ja CH₃CN-le (18 ml) lisati NaOCl (20 ml, vesi, 15%, ~4 ekv) tilkhaaval, segades 0 °C juures ja segati 1 tund. Segu lahjendati veega (200 ml) ja pH seati väärtuseni ~ 4 vesinikkloriidiga (2N). Pärast ekstraheerimist etüülatsetaadiga (3 x 200 ml), orgaanilised kihid ühendati, pesti soolalahusega (200 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-karboksüülhapet kollase tahkisena (1,6 g, 74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05 - 7,22 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,20 - 5,30 (m, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 1H)

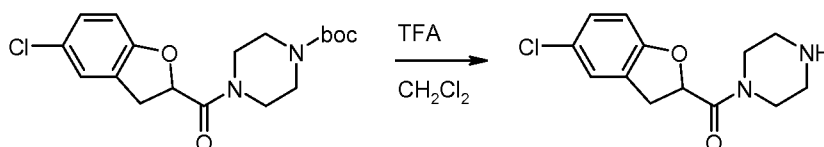
Aste 5. Tert-butüül-4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-karboksülaadi valmistamine**[0344]**

[0345] 5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-karboksüülhappe (1 g, 5 mmol) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (10 ml) lisati EDAC·HCl (1,45 g, 7,56 mmol, 1,5 ekv), HOBt (1,02 g, 7,55 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (1,52 g, 15,0 mmol, 3 ekv) ja tert-butüülpiperasiin-1-karboksülaati (935 mg, 5,02 mmol, 1 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö, kustutati veega (200 ml) ja seejärel ekstraheeriti

etüülatsetaadiga (3 x 200 ml). Kombineeritud orgaanilist kihti pesti soolalahusega (3 x 100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 10%-20%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades *tert*-butüül 4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-karboksülaati valkjatahkisena (1,2 g, 65%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 367; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05 - 7,22 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 - 5,45 (m, 1H), 3,75 - 3,90 (m, 3H), 3,25 - 3,70 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

10 **Aste 6. 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiini valmistamine**

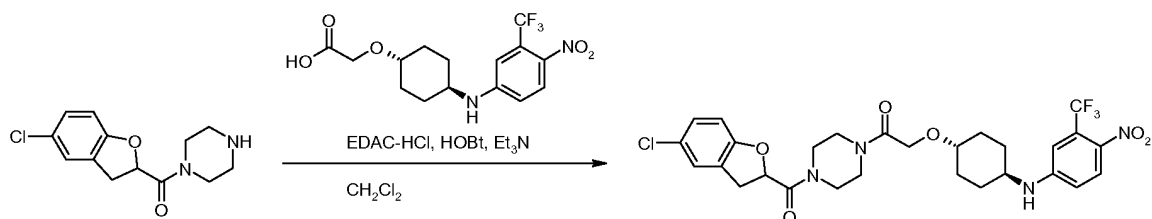
[0346]



[0347] *Tert*-butüül-4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-karboksülaadi (400 mg, 1,09 mmol) lahust diklorometaanis (5 ml) töödeldi trifluoroäädikhappega (1 ml). Saadud lahust segati toatemperatuuril 2 tundi ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi. Toorprodukt lahustati vees (20 ml) ja pH seati väärtuseni ~8, kasutades naatriumbikarbonaadi vesilahust. Segu ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin helekollase õlina (280 mg, 96%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 267; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,46 - 5,55 (m, 1H), 3,85 - 3,95 (m, 3H), 3,53 - 3,63 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 2,90 - 3,05 (m, 4H).

25

Aste 7. 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-üül]-2-[(4-[4-nitro-3-(tri-fluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#79).

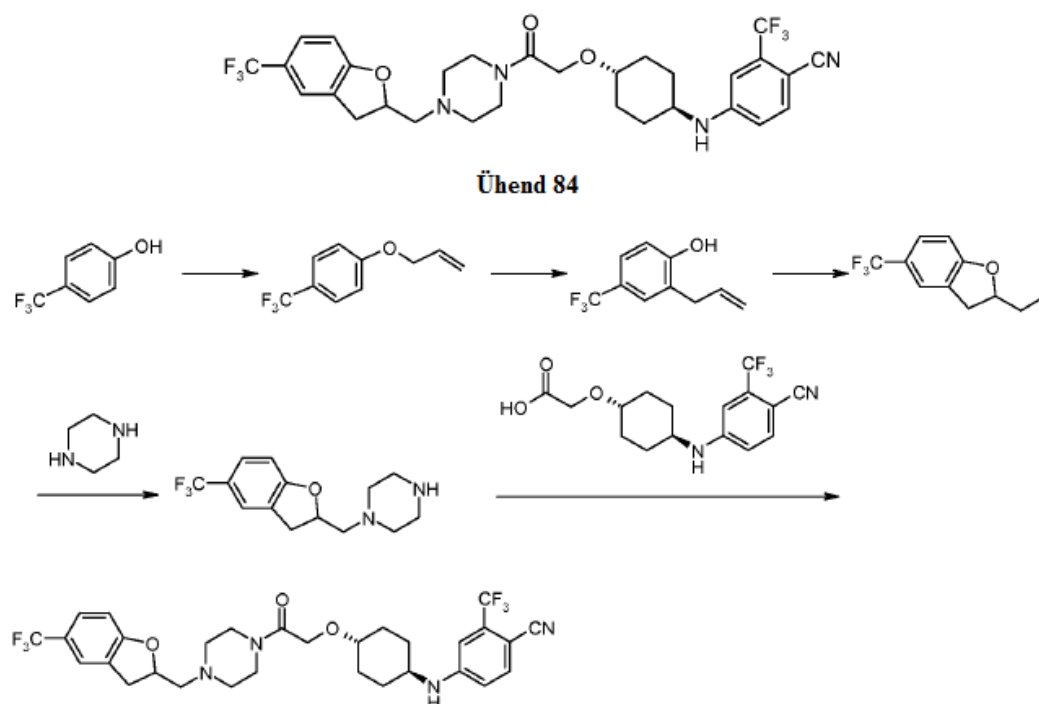
[0348]

[0349] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]äädikhappe (100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati EDAC·HCl (80 mg, 0,42 mmol 1,5 ekv), HOBt (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (84 mg, 0,83 mmol, 3 ekv) ja 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin (74 mg, 0,28 mmol, 1 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel kontsentreeriti vaakumis. Toorjääk puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 5 - 20%-list etüülatsetaati diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-

15 (trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü] etaan-1-ooni kollase tahkisena (34,9 mg, 19%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 611,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 2,1 Hz, 9,0 Hz, 1 H), 5,42 (dd, *J* = 7,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,82 - 3,98 (m, 4H), 3,30 - 3,70 (m, 8H), 2,10 - 2,20 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H),

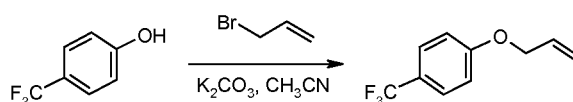
20 1,20 - 1,40 (m, 2H).

Näide 19: Ühendi 84 valmistamine**[0350]**

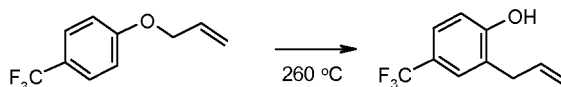


Aste 1. 1-(prop-2-een-1-üüloksü)-4-(trifluorometüül)benseeni valmistamine [0351]

5

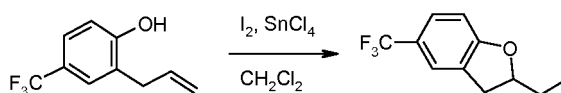


[0352] 4-(trifluorometüül)fenooli (50 g, 308 mmol) lahusele CH₃CN-s (600 ml) lisati kaaliumkarbonaat (64 g, 463 mmol, 1,5 ekv) ja allüülbromiid (48 g, 397 mmol, 1,3 ekv), segades õlivannil üleöö temperatuuril 50 °C. Tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti minimaalse mahuni, mida lahjendati veega (200 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Ühendatud orgaanilisi kihte pesti soolalahusega (2 x 200 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades 1-(prop-2-een-1-üüloksü)-4-(trifluorometüül)benseeni kollase õlina (35 g, 56%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,98 - 6,11 (m, 1H), 5,30 - 5,46 (m, 2H), 4,57 - 4,58 (m, 2H).

Aste 2. 2-(prop-2-een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli valmistamine**[0353]**

- 5 **[0354]** 1-(prop-2-een-1-üüloksi)-4-(trifluorometüül)benseeni (30 g, 148 mmol) lahust diklorometaanis (250 ml) töödeldi 1N BCl₃ lahusega (163 ml, 163 mmol, 1,1 ekv) diklorometaanis 2,5 tundi temperatuuril -20 ° C lämmastiku inertses atmosfääris. Seejärel reaktsioonisegu kustutati jääveega (200 ml) ja orgaaniline kiht eraldati. Veekiht ekstraheeriti edasi diklorometaaniga (3 x 200 ml) ja ühendatud orgaanilist kihti pesti
- 10 naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahusega (200 ml) ja kuivatati siis veevaba magneesiumsulfaadiga. Lahus filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-(prop-2-een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli värvitu õlina (25 g, 83%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,94 - 6,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 - 5,22 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H).

15

Aste 3. 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani valmistamine**[0355]**

20

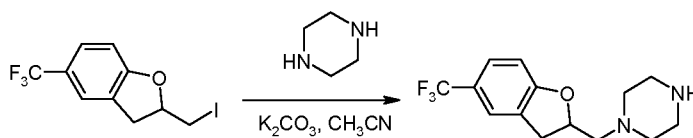
- [0356]** 2-(prop-2-een-1-üül)-4-(trifluorometüül)fenooli (4 g, 20 mmol) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati SnCl₄ (2,6 g, 10,0 mmol, 0,5 ekv) tilkhaaval ja jood (5,03 g, 19,8 mmol, 1 ekv), segades 6 tundi toatemperatuuril. Reaktsioonisegu lahjendati diklorometaaniga (200 ml) ja kustutati vee (100 ml) lisamisega. Orgaaniline kiht
- 25 eraldati ja vee kihi pH seati väärtuseni ~8 naatriumvesinikkarbonaadi vesilahusega. Veekiht ekstraheeriti edasi diklorometaaniga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, pesti järelejäänud joodi eemaldamiseks Na₂S₂O₄ vesilahusega (5%, 100 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtreeriti ja seejärel kontsentreeriti vaakumis.

Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1%-list etüülatsetaati petrooleetris. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani värvitu õlina (2,8 g, 43%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 3,05 - 3,12 (m, 1H).

Aste 4. 1-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül] metüül] piperasiini valmistamine

[0357]

10

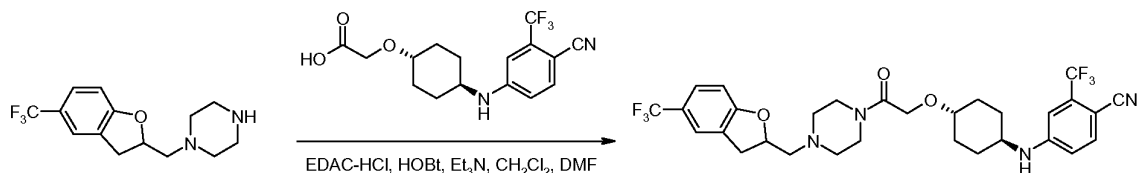


[0358] 2-(jodometüül)-5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraani (2,8 g, 8,5 mmol) lahusele CH₃CN-s (40 ml) lisati kaaliumkarbonaat (2,36 g, 17,1 mmol, 2 ekv) ja piperasiin (2,94 g, 34,1 mmol, 4 ekv) toatemperatuuril. Segu kuumutati tagasijooksutemperatuuril 3 tundi, siis tahked ained filtriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1-2,5%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 1-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin helekollase õlina (1,25 g, 51%); (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 287; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 4H), 2,78 - 2,80 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 4H).

25

Aste 5. 4-([4-[2-okso-2-(4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etoksü]tsükloheksüül]amino)-2-(trifluorometüül)bensoonitrili valmistamine (#84).

30

[0359]

5

[0360] 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]äädikhappe (100 mg, 0,29 mmol) lahusele diklorometaanis (30 ml) lisati EDAC·HCl (84,2 mg, 0,44 mmol, 1,5 ekv), HOBt (59,2 mg, 0,44 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (59,1 mg, 0,58 mmol, 2 ekv) ja 1-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin (92,0 mg, 0,32 mmol, 1,1 ekv). Segu segati üleöö toatemperatuuril ja seejärel kustutati vee (30 ml) lisamisega. Toorprodukt ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 20 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjali puhastati Prep-TLC-ga 20%-lise etüülatsetaadiga diklorometaanis, saades 4-[[4-[2-okso-2-(4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etoksü]tsükloheksüül]amino)-2-(trifluorometüül)bensonitriili valge tahkisenä (76 mg, 43%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 611,30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 6,64 - 6,68 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,08 - 5,13 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 3H), 3,30 - 3,48 (m, 3H), 3,01 - 3,06 (dd, *J* = 8,4 Hz, 15,9 Hz, 2H), 2,51 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 2,19 (m, 4H), 1,44 - 1,58 (m, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 3H).

20

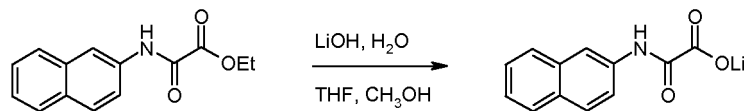
Näide 20: Ühendi 75 valmistamine (viide)**[0361]**

Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Aste 2. Liitio[(naftaleen-2-üül)karbamooül]formaadi valmistamine

[0364]

5

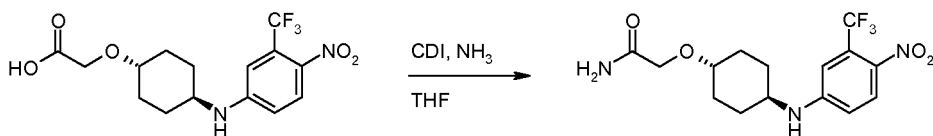


[0365] Etüül [(naftaleen-2-üül)karbamooül]formaadi (320 mg, 1,32 mmol) lahusele tetrahüdrofuraanis (15 ml) ja metanoolis (15 ml) lisati liitiumhüdroksiidi lahus (31,6 mg, 1,32 mmol, 1 ekv) vees (1 ml). Saadud lahust segati toatemperatuuril 20 minutit ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades liitio[(naftaleen-2-üül)karbamooül]formaadi musta tahkisena (290 mg, töötlemata). ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 4H), 7,33 - 7,50 (m, 2H).

15 Aste 3. 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül] amino] tsükloheksüül)oksü] atsetamiidi valmistamine

[0366]

20



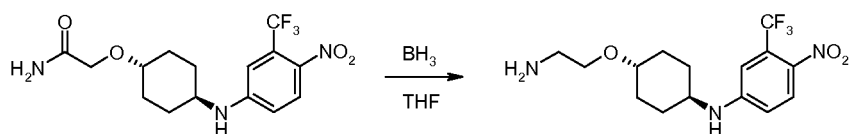
[0367] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]äädikhappe (300 mg, 0,83 mmol) kuumutatud lahusele (60 °C) tetrahüdrofuraanis (25 ml) lisati tagasijooksutemperatuuril CDI (300 mg, 1,85 mmol, 2,2 ekv) ja seejärel segati 1 tund 60 °C juures (õlivanni temperatuur). Saadud lahus valati toatemperatuuril ammoniaaki (25 ml) ja segati veel 1 tund. Segu lahjendati veega (100 ml) ja saadud segu ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, pesti naatriumkloriidi küllastunud vesilahusega (100 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]atsetamiid kollase tahkisena (220 mg, 74%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 362; ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz,

30

1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,85 (dd, $J = 2,4$ Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 1,10 - 1,50 (m, 4H)

5 **Aste 4. *N*-[4-(2-aminoetoksü)tsükloheksüül]-4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliini valmistamine**

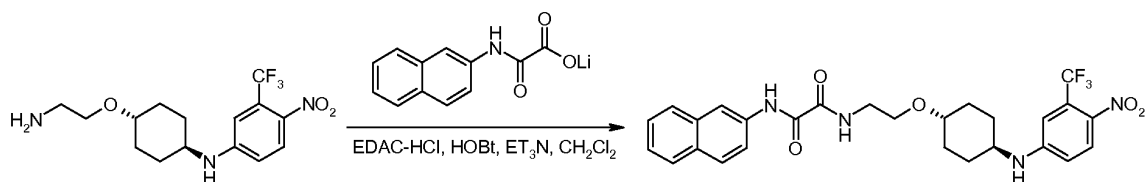
[0368]



[0369] 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]atsetamiidi
 10 (220 mg, 0,61 mmol) lahust boraanis/THF-s (1M, 10 ml) segati 10 minutit 70 °C juures õlivannil. Lahus kustutati vesinikkloriidi vesilahuse lisamisega (2 ml 1M lahust), lahjendati veega (15 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 15 ml). Veekihi pH seati väärtuseni ~ 8 küllastunud naatriumbikarbonaadi vesilahusega ja ekstraheeriti veel diklorometaaniga (3 x 20 ml). Orgaanilised kihid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis,
 15 saades *N*-[4-(2-aminoetoksü)tsükloheksüül]-4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliini kollase õlina (180 mg, 85%). (ES, m/z) $[M+H]^+$ 348; 1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,06 (d, $J =$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,7$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,55 (m, 6H), 2,65 - 2,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 1,15 - 1,40 (m, 4H).

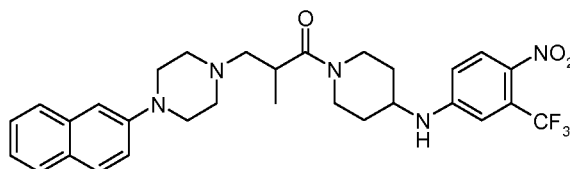
20 **Aste 5. *N*-(naftaleen-2-üül)-*N*-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü] etüül] etaandiamiidi valmistamine (#75).**

[0370]



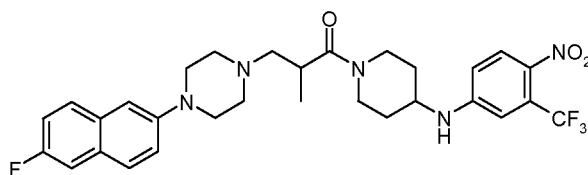
25 [0371] Liitio[(naftaleen-2-üül)karbamoüül]formaadi (172 mg, 0,78 mmol, 1,5 ekv) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (15 ml) lisati *N*-[4-(2-aminoetoksü)tsükloheksüül]-4-

nitro-3-(trifluorometüül) aniliin (180 mg, 0,52 mmol), EDAC·HCl (149 mg, 0,78 mmol, 1,5 ekv) , HOBt (105 mg, 0,78 mmol, 1,5 ekv) ja trietüülamiin (157 mg, 1,55 mmol, 3 ekv). Saadud lahust segati 24 tundi toatemperatuuril. Lahust lahjendati etüülatsetaadiga (200 ml), pesti veega (3 x 100 ml) ja seejärel pesti naatriumkloriidi küllastunud vesilahusega (100 ml). Seejärel orgaaniline kiht kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal puhastati kromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks 1%-list metanooli diklorometaanis. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades *N*-(naftaleen-2-üül)-*N*-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etüül]jetaandiamiidi kollase tahkisena (48,6 mg, 17%). (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 545,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,98 (m, 4H), 7,60 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 2,4 Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,70 (m, 4H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 2,08 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,53 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 2H).



2-metüül-3-[4-(naftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] piperidiin-1-üül)propan-1-oon (Ühend 13).

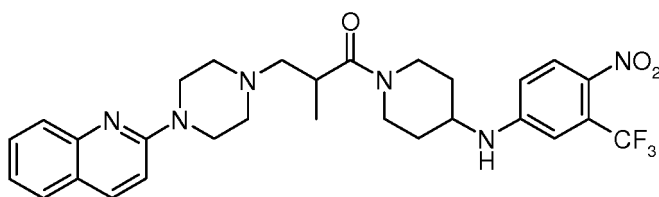
[0372] (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 570 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,22 - 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 3,98 - 4,11 (m, 1H), 3,68 - 3,85 (m, 1H), 3,05 - 3,26 (m, 5H), 2,75 - 2,96 (m, 1H), 2,54 - 2,66 (m, 5H), 2,21 - 2,35 (m, 1H), 1,84 - 2,05 (m, 2H), 1,14 - 1,48 (m, 2H), 1,95 - 1,09 (m, 3H). Ühte prootonit pole näha (võib olla peidetud DMSO või vee tipu all).



3-[4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-metüül-1-(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino)piperidiin-1-üül]propan-1-oon (#016).

5

[0373] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 588,55; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01 - 8,04 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,66 - 6,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,50 - 4,68 (kattuvad m, 2H), 4,05 - 4,09 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,30 (s, 5H), 3,10 (s, 1H),
 10 2,86 - 2,95 (m, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 4H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,12 - 2,49 (m, 2H), 1,45 - 1,61 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

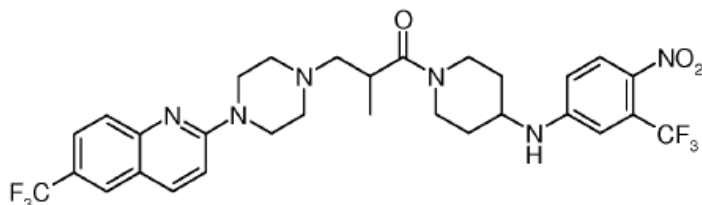


15 **Ühend 91: 2-metüül-1-(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino)piperidiin-1-üül]-3-[4-(kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]propan-1-oon.**

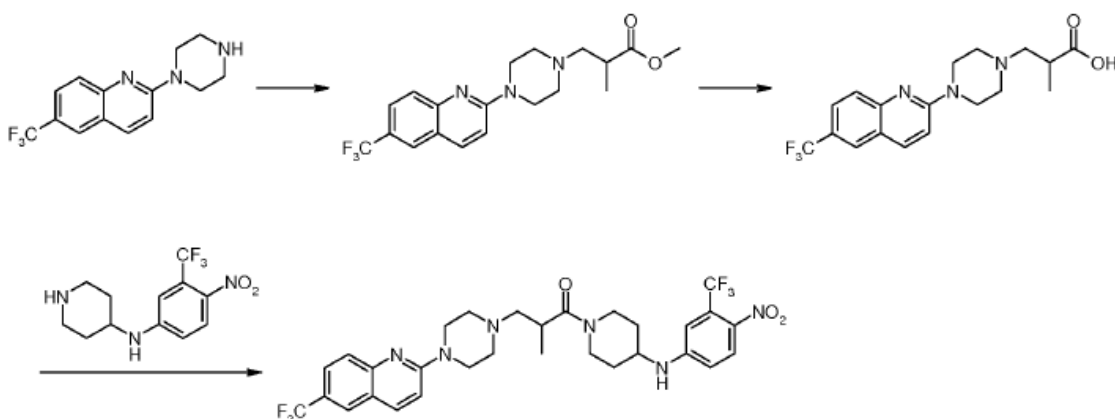
[0374] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 571,15; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J =$
 20 7,5, 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,60 - 4,64 (br m, 2H), 4,07 (dd, $J = 14,1, 17,4$ Hz, 1H), 3,76 (br s, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,02 - 3,35 (kattuvad m, 2H), 2,90 (kattuvad m, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,45 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 1,38 - 1,58 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

25 **Näide 21: Ühendi 92 valmistamine (viide):**

[0375]



Ühend 92



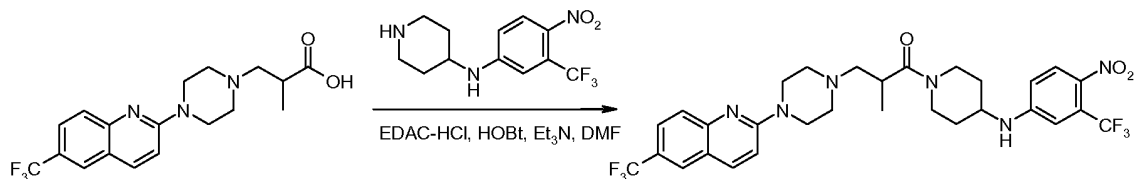
5

[0376] **Astmed 1-6.** 2-piperasiin-1-üül-6-trifluorometüülkinoliini valmistamine viidi läbi, nagu on kirjeldatud ühendi 89 jaoks näidatud sünteesis. 2-metüül-3-[4-(6-trifluorometüül-kinoliin-2-üül)-piperasiin-1-üül]-propioonhappeks muundamine viidi läbi analoogselt ühendi 13 sünteesiskeemis kirjeldatuga.

10

Aste 7. 2-metüül-1-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)piperidiin-1-üül)-3-(4-(6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül)propan-1-ooni valmistamine (#92).

15 [0377]



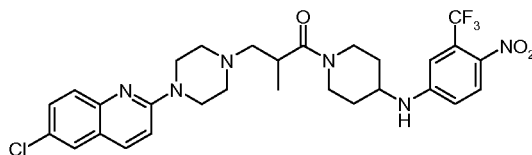
[0378] 2-metüül-3-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]

5 propaanhappe (100 mg, 0,27 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati EDAC·HCl (79 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), 1H-1,2,3-bensotriasool-1-ool (55,2 mg, 0,41 mmol, 1,5 ekv), trietüülamiin (82,6 mg, 0,82 mmol, 3 ekv) ja *N*-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]piperidiin-4-amiin (94,5 mg, 0,33 mmol, 1,2 ekv). Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel karastati vee lisamisega (50 ml) ja ekstraheeriti

10 diklorometaaniga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati Prep-TLC-ga 5%-lise metanooliga diklorometaanis, et saada 2-metüül-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] piperidiin-1-üül)-3-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]propaan-1-oon kollase tahkisena (111,2 mg, 64%). (ES, m/z): [M +

15 H] + 639,40; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 - 8,08 (m, 1H), 7,72 (kattuvad m, 2H), 7,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,49 - 4,70 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,72 - 3,85 (br m, 5H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,88 (br m, 2H), 2,68 (br s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (kattuvad m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,13 (br s, 3H).

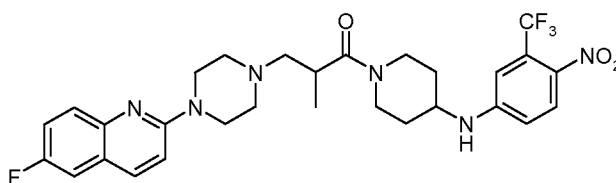
20



Ühend 93: 3-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-metüül-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-üül]propaan-1-oon.

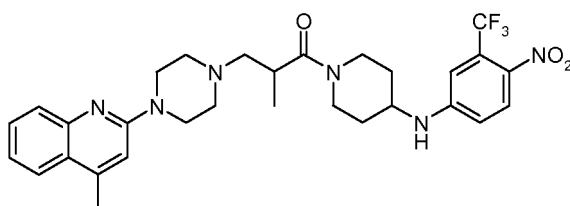
25 **[0379]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 605,15; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz,

1H), 7,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,60 (kattuvad d, 2H), 7,46 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,55 - 4,67 (kattuvad m, 2H), 4,06 - 4,10 (m, 1H), 3,63 - 3,82 (m, 5H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,39 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,42 - 1,50 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H).



Ühend 100: 3-[4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-metüül-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-üül)propaan-1-oon.

[0380] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,55 - 3,81 (kattuvad m, 5H), 3,00 - 3,40 (kattuvad m, 2H), 2,90 (br m, 2H), 2,64 (br s, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,38 - 1,55 (br m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

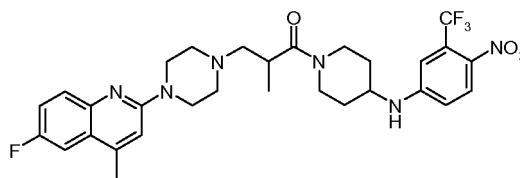


20

Ühend 101: 2-metüül-3-[4-(4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-üül)propaan-1-oon.

[0381] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 585,20, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,52 - 4,90 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,76 (br s, 4H), 3,62

(m, 1H), 3,01 - 3,38 (kattuvad m, 2H), 2,78 - 3,00 (m, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,06 - 2,23 (m, 2H), 1,38 - 1,63 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

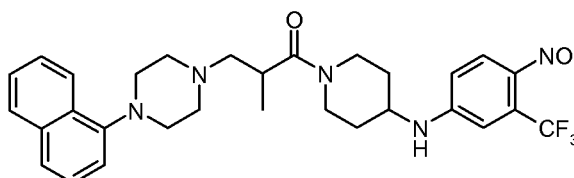


5

Ühend 102: 3-[4-(6-fluoro-4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-metüül-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]piperidiin-1-üül)propaan-1-oon.

[0382] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 603,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (~dd, $J = 9,3, \sim 12,9$ Hz, 1H - kattub w/ $CHCl_3$), 6,88 (kattuvad s/d, 2H), 6,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,80 - 4,51 (m, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,80 - 3,55 (br kattuvad m, 5H), 3,38 - 3,08 (br kattuvad m, 2H), 3,05 - 2,80 (br kattuvad m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H).

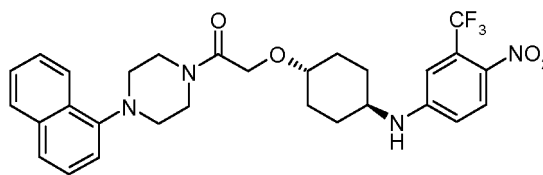
15



Ühend 19: 2-metüül-3-(4-naftaleen-1-üül-piperasiin-1-üül)-1-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-piperidiin-1-üül]-propaan-1-oon.

[0383] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 570; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 5,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,1 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,70 - 3,40 (kattuvad m, 11H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,50 (kattuvad m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

25

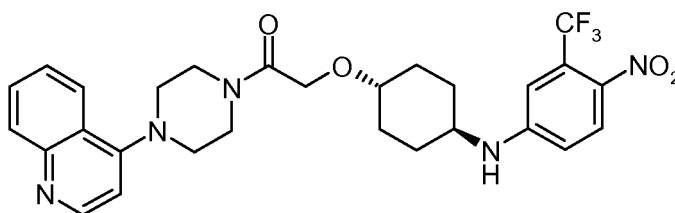


Ühend 20: 1-[4-(naftaleen-1-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül)oksü] etaan-1-oon.

5

[0384] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 557; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (br m, 2H), 3,45 (br m, 3H), 3,13(m, 4H), 2,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

10

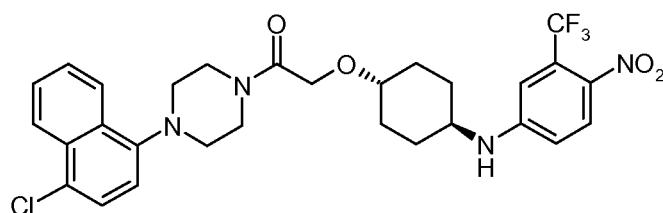


Ühend 160: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[4-(kinoliin-4-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

[0385] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 558,40; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (br s, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 4H), 1,45 - 1,27 (m, 4H).

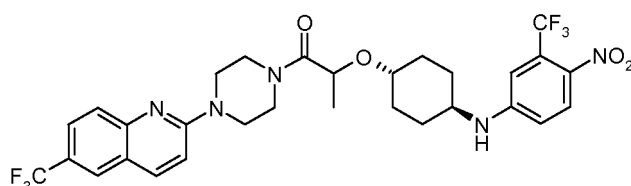
20



Ühend 161: 1-[4-(4-kloronaftaleen-1-üül)piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluo-rometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-oon.

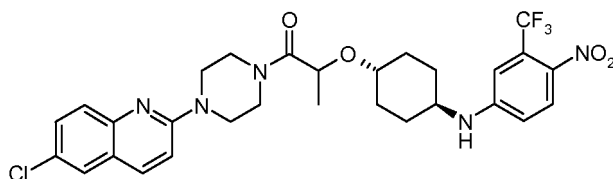
5

[0386] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 591,15; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (dd, $J = 2,4, 6,0$ Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,7, 9,3$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,45 (m, 4H), 3,12 - 2,94 (m, 4H),
10 2,19 - 2,09 (m, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H).



Ühend 249: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-
15 1-[4-[6-(trifluorometüül) kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]propaan-1-oon.

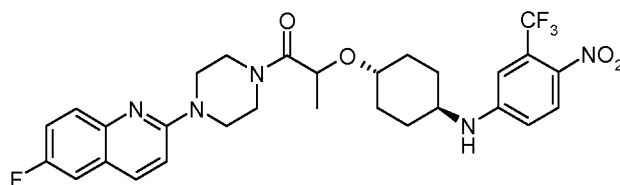
[0387] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 640,10; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 9,0, 14,1$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,91 - 3,76 (m, 8H),
20 3,46 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 4H), 1,58 - 1,46(m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,38 - 1,31(m, 2H).



Ühend 250: 1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül]oksü]propaan-1-oon.

- 5 **[0388]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 605,95; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52 (br s, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (kattuvad m, 8H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,32 - 1,21(m, 2H).

10

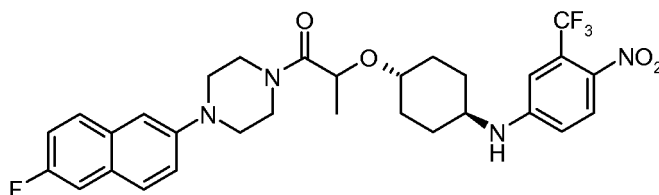


Ühend 251: 1-[4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül]oksü]propaan-1-oon.

15

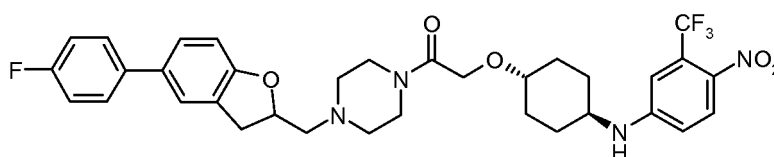
- [0389]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 590,35; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,72 - 7,67(m, 1H), 7,39 - 7,32(m, 2H), 7,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 2,7, 9,3$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 8H), 3,46 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 4H), 1,58 - 1,50(m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 2H).

20



Ühend 252: 1-(4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)oksü]propaan-1-oon.

[0390] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,15; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 2,20 - 2,05 (m, 4H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 5H).

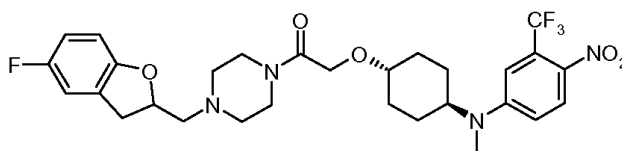


10

Ühend 310: 1-{4-[5-(4-fluoro-phenyl)-2,3-dihydro-benzofuraan-2-üülmetüül]-piperasiin-1-üül}-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

[0391] (Cl , m/z): $[M+H]^+$ 657; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 - 1,36 (m, 2H), 1,40 - 1,61 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 2,50 - 2,71 (m, 5H), 2,83 (dd, $J = 13,5, 7,8$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J = 15,6, 7,8$ Hz, 1H), 3,21 - 3,51 (m, 3H), 3,52 - 3,80 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 8,6, 3,8$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,75 - 6,92 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

20



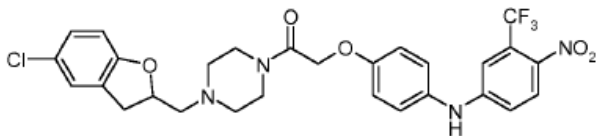
Ühend 261: 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihydro-benzofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-[metüül-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül)-amino]-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

25

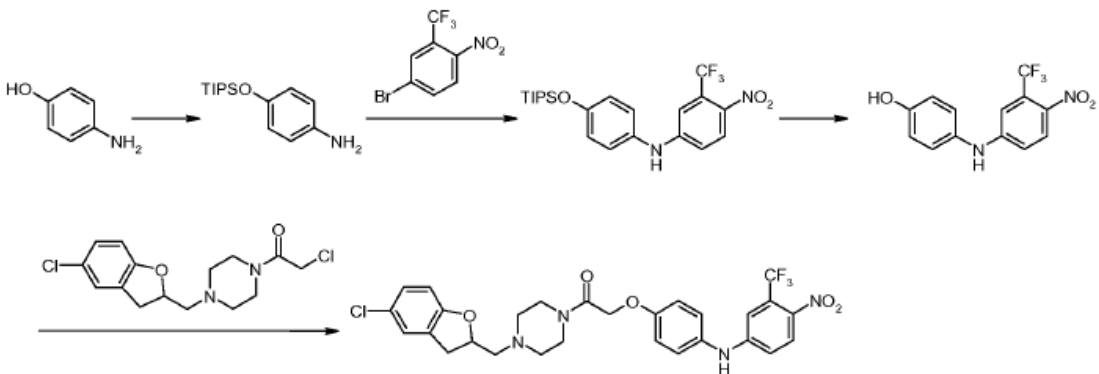
[0392] (Cl, m/z): [M+H]⁺ 595; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 - 1,52 (m, 2H), 1,58 - 1,73 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,51 - 2,69 (m, 5H), 2,79 (dd, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,97 (dd, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 15,8, 9,0 Hz, 1H), 3,34 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,81 (m, 5H), 4,21 (s, 2H), 4,99 (qd, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = z, 4,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Näide 22: Ühendi 68 valmistamine

10 [0393]



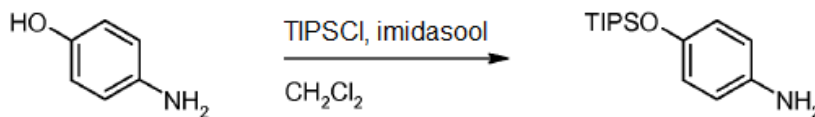
Ühend 68



[0394] **Astmed 1-6.** 2-kloro-1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül] piperasiin-1-üül] etaan-1-ooni valmistamine viidi läbi nagu on kirjeldatud ühendi 76 sünteesis.

Aste 7. 4-[[tris(propaan-2-üül)silüül]oksü]aniliini valmistamine

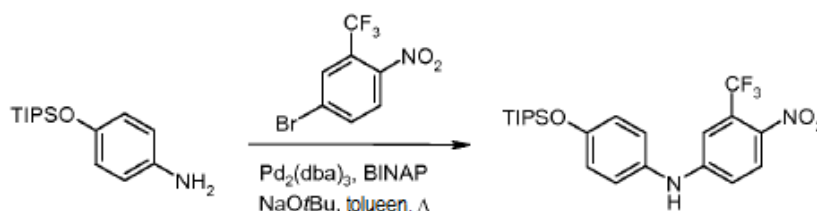
[0395]



[0396] 4-aminofenooli (20 g, 183 mmol) lahusele diklorometaanis (300 ml) lisati 1H-imidasool (16,2 g, 240 mmol, 1,3 ekv). Tilksaaval lisati toatemperatuuril 2 tundi
 5 segades triisopropüülklorosilaan (53,1 g, 275 mmol, 1,5 ekv). Reaktsioonisegu filtreeriti ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades petrooleetris 25%-list etüülatsetaati, et saada 4-[[tris(propaan-2-üül)silüül]oksü]aniliin pruuni õlina (34 g, 70%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 266; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,66 - 6,72 (m, 2H), 6,55 - 6,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 1,20
 10 -1,30 (m,3H), 1,13 (s, 18H).

Aste 8. 4-nitro-3-(trifluorometüül)-N-(4-[[tris(propaan-2-üül)silüül]oksü]fenüül)aniliini valmistamine

[0397]

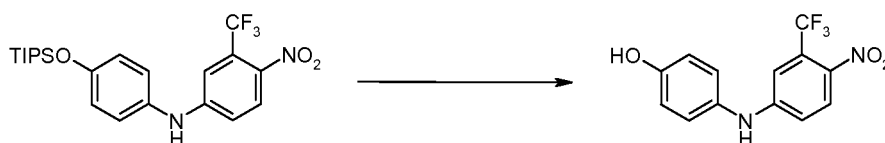


15

[0398] 4-[[tris(propaan-2-üül)silüül]oksü]aniliini (15 g, 56 mmol) lahusele tolueenis (100 ml) lisati 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorometüül)benseen lisati (22,84 g, 84,6 mmol, 1,5 ekv), Pd₂(dba)₃ (2,34 g, 2,3 mmol, 4 mol%), BINAP (710 mg, 1,1 mmol, 2 mol%) ja t-BuONa (10,87 g, 113,2 mmol, 2 ekv). Segu segati lämmastiku atmosfääris üleöö temperatuuril 100 °C (õlivann). Reaktsioonisegu kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades petrooleetris 10%-list etüülatsetaati, et saada 4-nitro-3-(trifluorometüül)-N-(4-[[tris(propaan-2-
 20

üül)silüül]oksü] fenüül)aniliin oranži tahkisena (8 g, 31%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 455; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 3H), 6,87 - 6,96 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 1,26 - 1,33 (m, 3H), 1,13 (s, 18H).

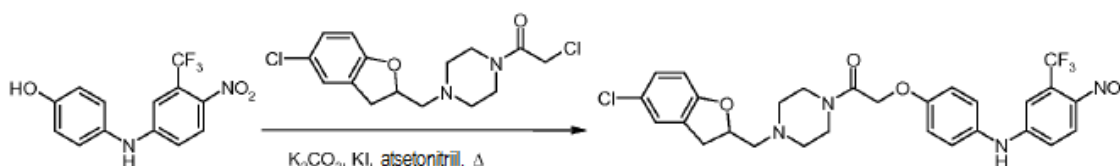
5 **Aste 9. 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenooli valmistamine [0399]**



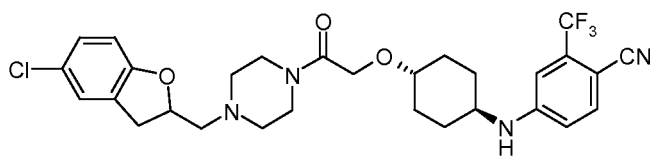
- 10 **[0400]** 4-nitro-3-(trifluorometüül)-*N*-(4-[[tris(propaan-2-üül)silüül]oksü]fenüül)aniliini (3 g, 6,6 mmol) lahusele tetrahüdrofuraanis (60 ml) lisati TBAF (2,59 g, 9,9 mmol), segades 1 tund toatemperatuuril. Reaktsioonisegu lahjendati veega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml), kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis kanti silikageelkolonnile ja elueeriti
- 15 petrooleetris 30%-lise etüülatsetaadiga, et saada 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenool oranži tahkisena (1,5 g, 76%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 299; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,53 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

20 **Aste 10. 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü]etaan-1-ooni valmistamine (#68)**

[0401]



[0402] 1-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]-4-(2-kloroetüül)piperasiini (200 mg, 0,61 mmol) lahusele atsetonitriilis (5 ml) lisati kaaliumkarbonaat (139 mg, 1,01 mmol, 1,6 ekv), 4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminofenool (200 mg, 0,67 mmol, 1,1 ekv) ja KI (56 mg, 0,34 mmol, 0,6 ekv), segades 3 tundi temperatuuril 70 °C (õlivann). Reaktsioonisegu kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 2%-list diklorometaani metanoolis, et saada 1-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül] amino]fenoksü)etaan-1-oon oranži tahkisena (150,3 mg, 36 %); (ES, m/z): [M+H]⁺ 591,15; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,91 - 7,11 (m, 4H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,93 - 5,09 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 4H), 3,28 (dd, *J* = 9,3, 15,9 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 8,1, 15,6 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,75 (m, 5H).



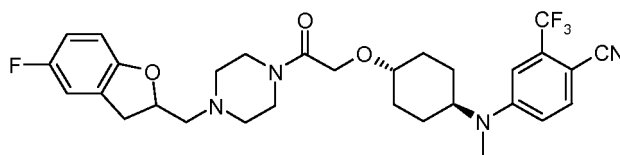
15

Ühend 82: 4-[[4-(3-[4-[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-oksopropoksü)tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül)bensoonitriil.

20

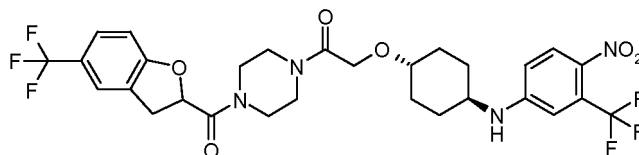
[0403] (ES, m/z): [M+H]⁺ 577,20; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 2H), 5,03 (br s, 1H), 4,34 - 4,36 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 3H), 3,32 - 3,43 (m, 3H), 2,81 - 3,07 (m, 2H), 2,62 - 2,83 (m, 4H), 2,12 - 2,15 (m, 4H), 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,26 - 1,48 (m, 4H).

25



Ühend 280: 4-[(4-)-2-[4-(5-fluoro-2,3-dihydro-benzofuraan-2-üülmetüül)-
 piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü]-tsükloheksüül)-metüül-amino]-2-trifluorometüül-
 5 bensonitriil.

[0404] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (m, 2H), 1,60
 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,49 - 2,68 (m, 5H), 2,73 -
 2,81 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,17 - 3,31 (m, 1H), 3,39 (s, 1H),
 10 3,52 - 3,79 (m, 5H), 4,20 (s, 2H), 4,83 - 5,11 (m, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H),
 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,9$ Hz,
 1H).



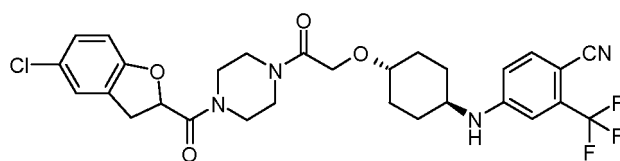
15

Ühend 81: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül-amino)-tsükloheksüül-oksü]-1-[4-
 (5-trifluorometüül-2,3-dihydro-benzofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-üül]-
 etanoon.

20

[0405] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 645,25; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz,
 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 9,0,2,7$ Hz,
 1H), 5,45 - 5,55 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,82 - 4,00 (m, 4H), 3,30 - 3,75 (m, 8H), 2,14 (d,
 $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 2H), 1,25 - 1,40 (m, 2H).

25

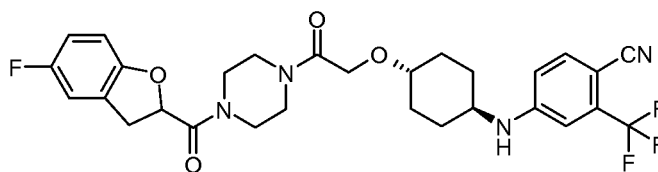


Ühend 85: 4-(4-{2-[4-(5-kloro-2,3-dihydro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

5

[0406] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 591,30; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,62 - 6,74 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,36 - 5,45 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 4H), 3,25 - 3,75 (m, 8H), 2,13 (d, $J = 10,2$ Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 2H).

10

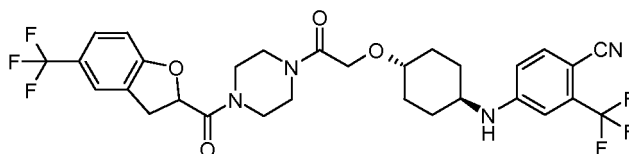


Ühend 86: 4-(4-{2-[4-(5-fluoro-2,3-dihydro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

15

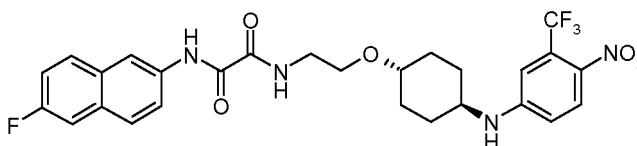
[0407] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575,20; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 2H), 6,66 - 6,71 (m, 2H), 5,41 - 5,46 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 4H), 3,29 - 3,77 (m, 8H), 2,15 - 2,17 (m, 4H), 1,45 - 1,52 (m, 2H), 1,21-1,33 (m, 2H).

20



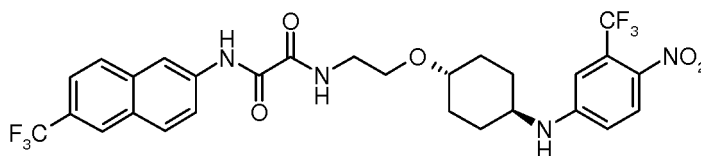
Ühend 87: 2-[4-(4-tsüano-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüül]oksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-karbonüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

- 5 **[0408]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 625,40; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,45 - 5,55 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 4H), 3,30 - 3,70 (m, 8H), 2,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 2H).



Ühend 172: *N*-(7-fluoronaftaleen-2-üül)-*N*-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksaan-1-e)oksü] etüül]etaandiamiid.

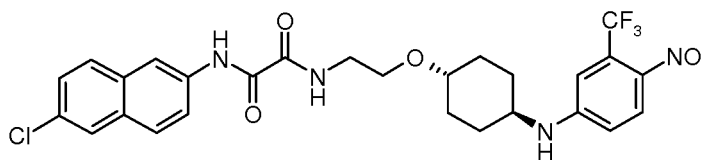
- 15 **[0409]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 561,00; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,4$ Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 2,7$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 4H), 3,33 - 3,41 (m, 2H), 2,11 - 2,18 (m, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,24 - 1,35 (m, 2H).



Ühend 173: *N*-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etüül]-*N*-6-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]etaandiamiid.

- 25 **[0410]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 613,15; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 3H), 7,69 - 7,65 (m, 2H),

6,85 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H).



5

Ühend 174: *N*-(6-kloronaftaleen-2-üül)-*N*-[2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etüül] etaandiamiid.

[0411] (ES, m/z): $[M-H]^-$ 577,30; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,41 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 4H), 7,62 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 2H).

15 **Näide 23: Ühendi 238 valmistamine (viide):**

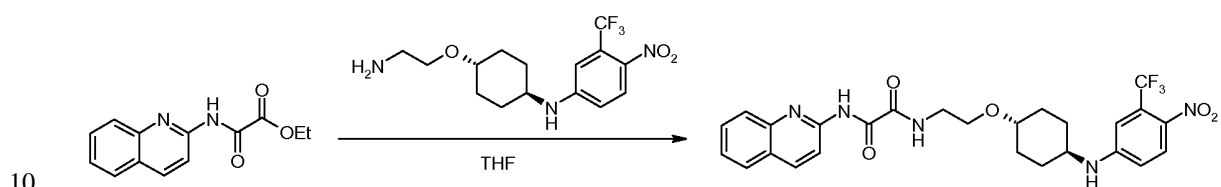
[0412]

(210 mg, 62%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 245,1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,65 (br s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5

Aste 2. *N*¹-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)oksü)etüül)-*N*²-(kinoliin-2-üül)oksalamiidi valmistamine (#238).

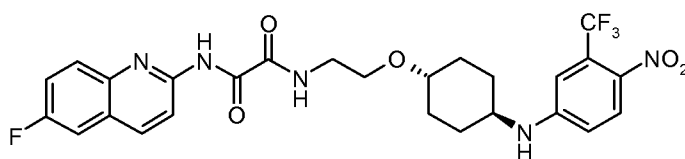
[0415]



[0416] Etüül 2-okso-2-(kinoliin-2-üülamino)atsetaadi (56 mg, 0,23 mmol) ja *N*-(4-(2-aminoetoksü) tsükloheksüül)-4-nitro-3-(trifluorometüül)benseenamiini (80 mg, 0,23 mmol) segu tetrahüdrofuraanis (2 ml) segati öö läbi toatemperatuuril ja seejärel kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati HPLC-ga, et saada *N*¹-(2-(4-4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etüül)-*N*²-(kinoliin-2-üül)oksalamiid kollase tahkisena (58,8 mg, 46%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 546,10; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,11 (br s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 2H).

15

20

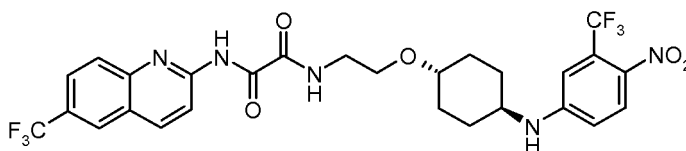


25

Ühend 239: *N*¹-(6-fluorokinoliin-2-üül)-*N*²-(2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etüül)oksalamiid.

[0417] (ES, m/z): [M+H]⁺ 564,10; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,05 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,7, 9,0, 1H), 4,47 (br s, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 4H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 4H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H).

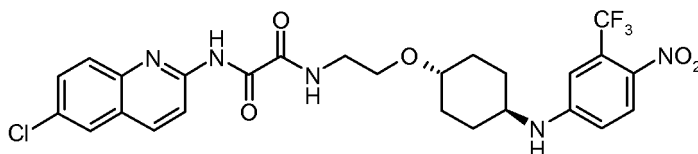
10



Ühend 240: *N*¹-(2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etüül)-*N*²-(6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül)oksalamiid.

[0418] (ES, m/z): [M+H]⁺ 614,2; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,19 (br s, 1H), 8,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 4H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 4H), 1,54 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

20



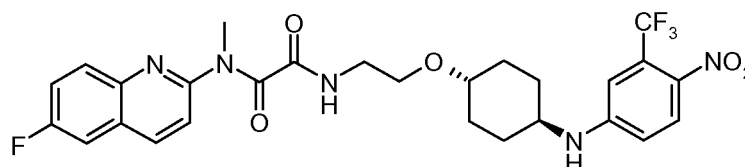
Ühend 241: *N*¹-(6-klorokinoliin-2-üül)-*N*²-(2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etüül)oksalamiid.

25

[0419] (ES, m/z): [M+H]⁺ 580,10; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,02 (s, 1H), 8,44

(d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,65 (dd, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 4H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 4H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H).

5

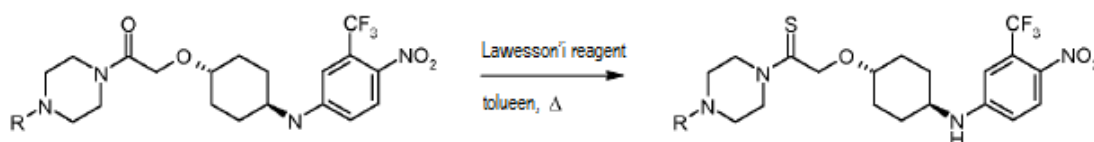


Ühend 242: *N*-(6-fluorokinoliin-2-üül)-*N*-metüül-*N*-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül] amino] tsükloheksüül]oksü] etüül)etaandiamiid.

10

[0420] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 578,05; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 3,55 (kattuvad s ja m, 5H), 3,42 - 3,32 (kattuvad m, 4H), 2,17 - 2,07 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 2H).

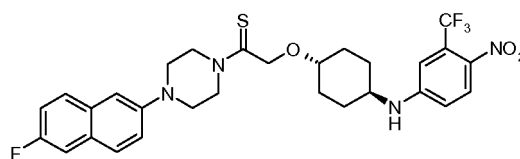
15



R = alküül või arüül

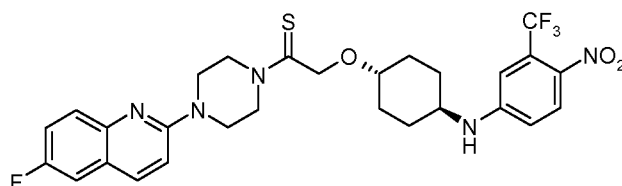
Näide 24: Ühendid 263, 264, & 265. 1-[4-(6-fluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-henüülamino)-tsükloheksüül]oksü]-etaantiooni valmistamine (#263)

20 [0421]



[0422] Amiid (9 mg) asetati koonilisele segamisvardaga viaalile. Lisati Lawesson'i reagent (1,5 ekv) ja ~0,5 ml tolueni ja seejärel kuumutati seda sisu temperatuuril 95 °C. Tahke aine ei lahustunud täielikult ja segu kuumutati üleöö. Pärast ~16 tunni möödumist lahjendati sisu EtOAc-ga ja seejärel segati intensiivselt veega. Eraldati, kuivatati EtOAc kiht Na₂SO₄-ga, filtriti ja kontsentreeriti. Toormaterjali kromatografeeriti silikageelil, kasutades elueerimiseks metanooli/diklorometaani. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, saades kollase tahkise. (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 593,21; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dt, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,44 (m, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,38 (m, 5H), 2,15 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

15

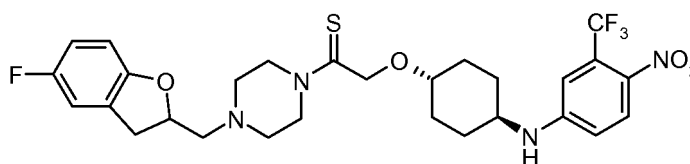


Ühend 264: 1-[4-(6-fluoro-kinoliin-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluoro-metüül-fenüül-amino)-tsükloheksüüloksü]-etaantioon.

20

[0423] (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 594,21; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,37-4,44 (m, 3H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 4H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 4H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 4H).

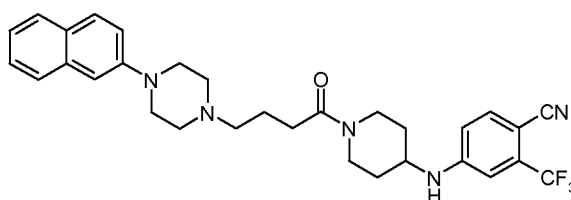
25



5 **Ühend 265:** 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihydro-benzofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüül]o-etaantioon.

[0424] (ES, *m/z*) [M+H]⁺ 599,22; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,57 (tt, *J* = 10,1, 3,8 Hz, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,27 (dd, *J* = 15,7, 9,1 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 2,59-2,76 (m, 5H), 2,08-2,18 (m, 4H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H).

15

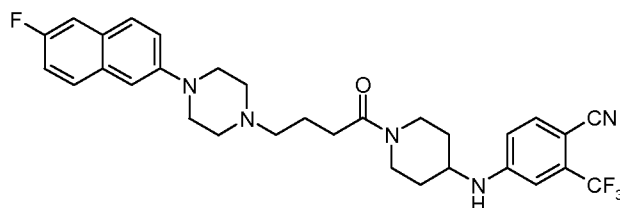


4-[(1-[4-(4-(naftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]butanöül)piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül) bensonitriil (#15).

20

[0425] (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 550,40; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,65 - 7,81 (m, 4H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 3,11 - 3,25 (m, 5H), 2,75 - 2,90 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,52 - 2,62 (m, 4H), 2,27 - 2,42 (m, 4H), 1,82 - 1,99 (t, *J* = 16,4 Hz, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,15 - 1,40 (m, 2H).

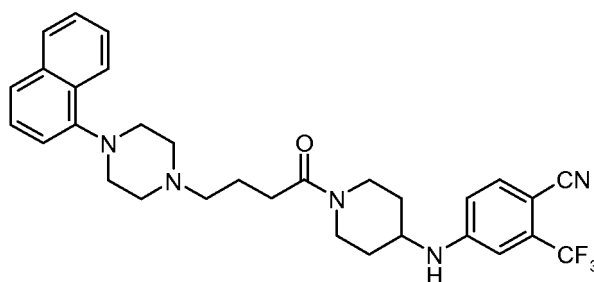
25



Ühend 18: 4-[(1-[4-[4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]-
5 piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül)bensonitril.

[0426] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 568,3; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,63 - 7,74 (m, 1H),
7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz,
1H), 6,69 - 6,72 (dd, $J = 2,1, 10,5$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,53 - 4,58 (m,
10 1H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 3,45 - 3,61 (m, 4H), 3,09 - 3,28 (m, 4H), 2,70 - 2,88 (m, 3H),
2,01 - 2,20 (m, 4H), 1,75 - 1,85 (m, 1H).

15



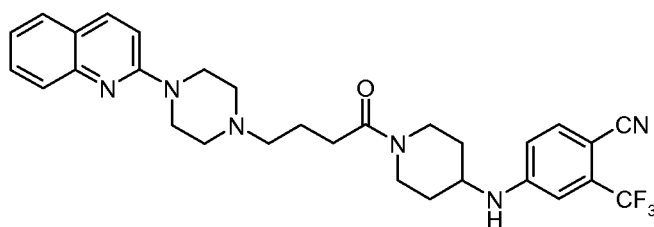
20

Ühend 21: 4-[(1-[4-[4-(naftaleen-1-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]-piperidiin-4-
üül)amino]-2-(trifluorometüül)bensonitril.

[0427] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 550; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, $J = 6,3$ Hz,
25 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16
(d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 6,3, 8,4$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J =$

13,5 Hz, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,48 (m, 4H).

5

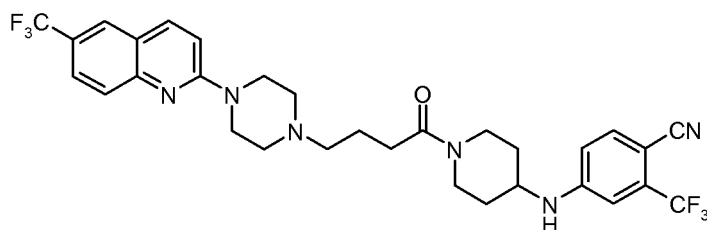


Ühend 94: 4-[(1-[4-[4-(kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül)bensoonitriil.

10

[0428] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 551,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 - 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,1, 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,77 - 3,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,58 - 3,61 (m, 1H), 3,18 - 3,26 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,82 - 2,90 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,65 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,43 - 1,47 (m, 2H).

15



20

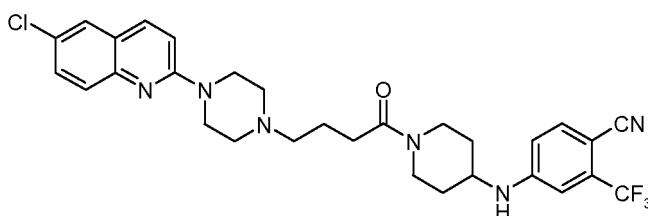
Ühend 95: 2-(trifluorometüül)-4-[[1-(4-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]butanoüül]piperidiin-4-üül)amino]bensoonitriil.

[0429] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 619,36; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,89 (s või peensidumine, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 4,55 - 4,60 (m,

25

1H), 4,39 - 4,41 (m, 1H), 3,85 - 3,97 (m, 5H), 3,56 - 3,70 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,44 - 2,76 (m, 7H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 1,96 - 2,11 (m, 2H), 1,43 - 1,47 (m, 2H).

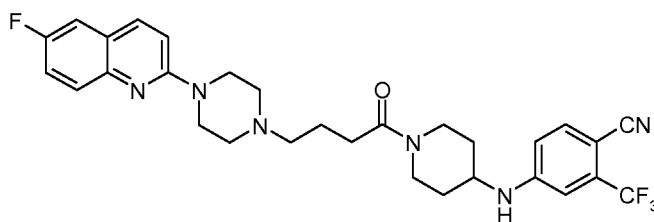
5



10 **4-[(1-[4-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül) bensonitriil (#96).**

[0430] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 585,20; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,53 - 7,65 (m, 3H), 7,44 (dd, $J = 2,1$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,70 - 3,85 (br s, 4H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,55 - 2,70 (br s, 4H), 2,40 - 2,55 (m, 4H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 1,35-1,45(m, 2H).

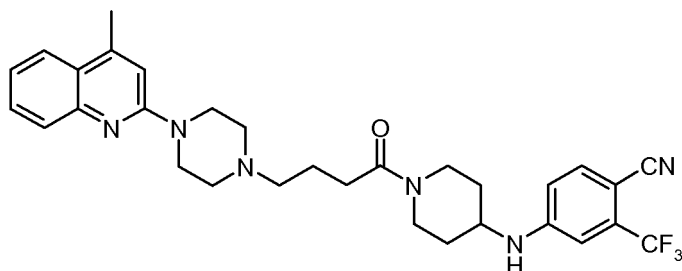
20



Ühend 103: 4-[(1-[4-[4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül) bensonitriil.

[0431] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 569,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 5,4, 9,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (br d, J

= 14,1 Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,95 (br d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,77 (br s, 4H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 11,7, 12,0$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 11,1, 11,4$ Hz, 1H), 2,67 (br s, 4H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 2,11 - 2,15 (m, 2H), 1,92 - 1,96 (m, 2H), 1,41 - 1,47 (m, 2H).

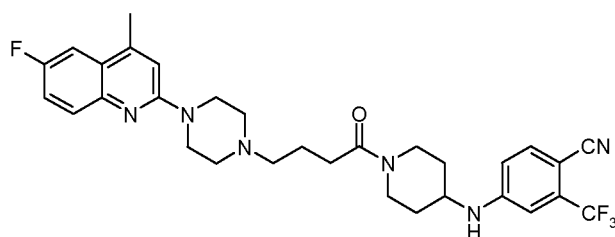


5

Ühend 104: 4-[(1-[4-[4-(4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]butanoüül]piperidiin-4-üül)amino]-2-(trifluorometüül) bensonitriil.

[0432] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 565,10, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 4,57 (br d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,95 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,19 - 3,26 (dd, $J = 11,4, 12,0$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 11,1, 12,0$ Hz, 1H), 2,70 (br s, 4H), 2,40 - 2,61 (m, 6H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,35 - 1,58 (m, 2H).

15



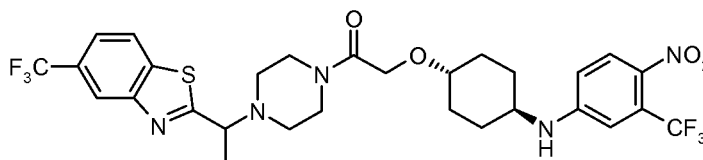
etüül 4-[4-(6-fluoro-4-metüülkinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül] butanoaat (#105).

[0433] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 583,00; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (dd, $J = 5,4$ Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,7$ Hz, 9,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,7$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,72 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,49

20

(kattuvad m, 2H), 3,94 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,76 (br s, 4H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (d, $J = 11,1, 12,0$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 11,4, 11,7$ Hz, 1H), 2,66 (br s, 4H), 2,65 - 2,43 (m, 7H), 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 2H).

5



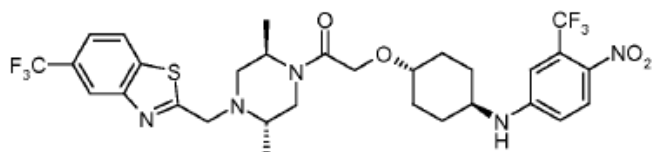
Ühend 343: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüül]oksü-1-{4-[1-(5-trifluorometüül-benso-tiasool-2-üül)-etüül]-piperasiin-1-üül}-etanoon.

10 **[0434]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 660; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 - 1,36 (m, 2H), 1,37 - 1,52 (m, 2H), 1,59 (br s, 3H), 2,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H), 2,51 - 2,82 (m, 4H), 3,28 - 3,48 (m, 3H), 3,55 - 3,80 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 12,7, 8,6$ Hz, 2H), 8,20 - 8,28 (m, 1H).

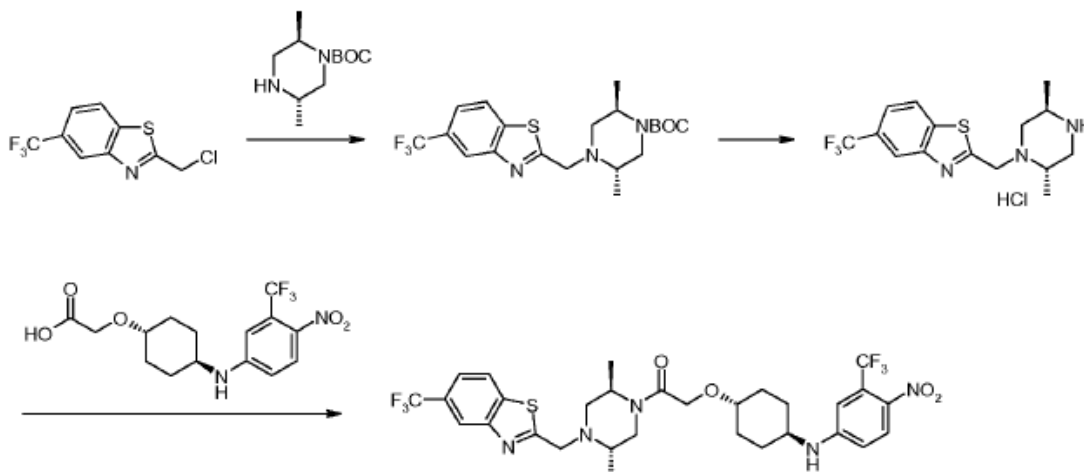
15

Näide 25: Ühendi 365 valmistamine:

[0435]



Ühend 365



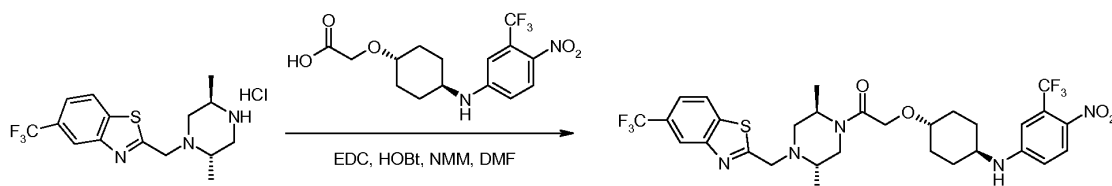
[0436] **Astmed 1-2.** 2-klorometüül-5-trifluorometüül-bensotiasoolvesinikkloriidi valmistamine viidi läbi analoogselt ühendi 235 jaoks kirjeldatuga, erinevuseks oli 5 BOC-piperasiini kasutamine piperasiini asemel.

[0437] **Astmed 3-4.** 2-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üülmetüül)-5-trifluorometüül-bensotiasoolvesinikkloriidi valmistamine viidi läbi analoogselt ühendi 285 jaoks kirjeldatuga.

10

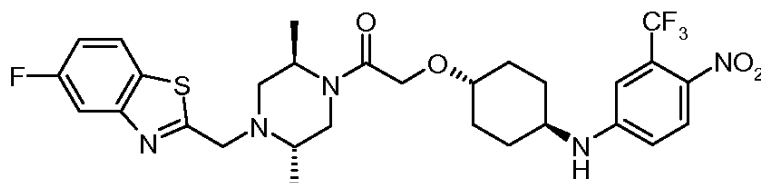
Aste 5. 1-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetüül-4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksi]-etanooni valmistamine (#365).

15 [0438]



[0439] [4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)tsükloheksüüloksü]-äädikhape (172 mg, 0,476 mmol, 2 ekv) lahusele DMF-is (5 ml) lisati EDAC-i vesinikkloriid (68 mg, 0,36 mmol, 1,5 ekv), HOBt (55 mg, 0,36 mmol, 1,5 ekv) ja 4-metüülmorfoliin (0,13 ml, 1,2 mmol, 5 ekv). Saadud lahust segati 30 minutit, seejärel lisati 2-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üülmetüül)-5-trifluorometüül-bensotiasoolvesinikkloriid (87 mg, 0,24 mmol, 1 ekv). Lahust segati toatemperatuuril üleöö ja lahjendati EtOAc-ga (25 ml), pesti veega (25 ml), küllastunud liitiumkloriidi vesilahuse (25 ml) ja soolalahusega (25 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, et saada jääk, mis kanti silikageelkolonnile heptaani ja EtOAc-ga, et saada 1-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetüül-4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)tsükloheksüüloksü]-etanoon kollase tahkisena (86,1 mg, 53,7%). (CI, *m/z*): [M+H]⁺ 674; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 - 1,53 (m, 10 H), 2,18 (br s, 4H), 2,47 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 3,31 - 3,53 (m, 2H), 3,85 - 4,13 (m, 4H), 4,20 (br s, 3H), 4,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H).

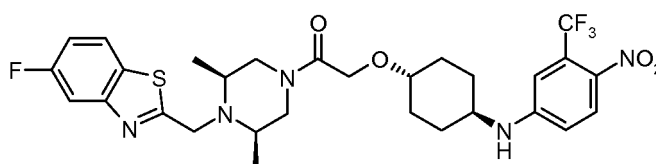
20



Ühend 370: 1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-fluoro-bensotiasool-2-üülmetüül)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

25

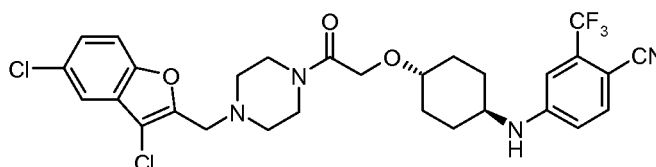
[0440] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 624; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 - 1,83 (m, 10 H), 2,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 4H), 2,53 (br s, 1H), 2,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,13 - 3,51 (m, 4H), 3,54 - 4,39 (m, 6H), 4,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J =$
5 2,2 Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J =$
8,7, 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).



10 **Ühend 371: 1-[(3S,5R)-4-(5-fluoro-benzotiasool-2-üülmetüül)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.**

[0441] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 624; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (d, $J = 4,6$ Hz, 6H), 1,25 - 1,36 (m, 2H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 2,05 - 2,24 (m, 4H), 2,45 - 2,63 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 2,87 - 3,07 (m, 1H), 3,23 - 3,52 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,13 - 4,29 (m, 4H), 4,41 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (td, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

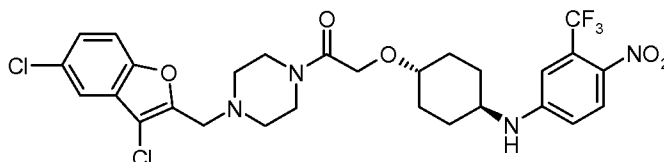
20



Ühend 315: 4-(4-{2-[4-(3,5-dikloro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

25 [0442] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 609; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 - 1,27 (m, 2H),

1,36 - 1,52 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 2,59 (br s, 4H), 3,19 - 3,46 (m, 2H), 3,51 - 3,70 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,14 - 4,21 (m, 2H), 4,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H).

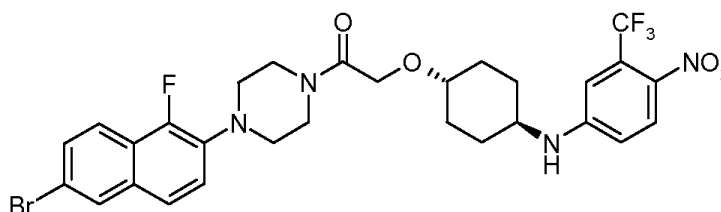


5

Ühend 316: 1-[4-(3,5-dikloro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

10 **[0443]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 629; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,28 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 2,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 4H), 2,59 (br s, 4H), 3,29 - 3,45 (m, 2H), 3,52 - 3,71 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

15

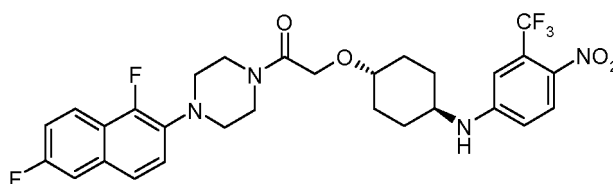


Ühend 267: 1-[4-(6-bromo-1-fluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

20

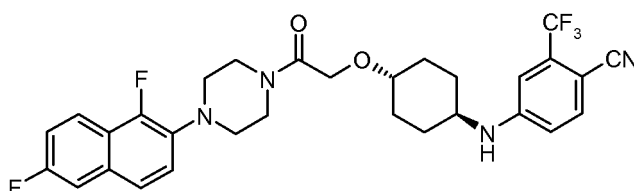
[0444] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 653,1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 3,31-3,54 (m,

2H), 3,24 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).



5 **Ühend 289: 1-[4-(1,6-difluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüül-oksü]-etanoon.**

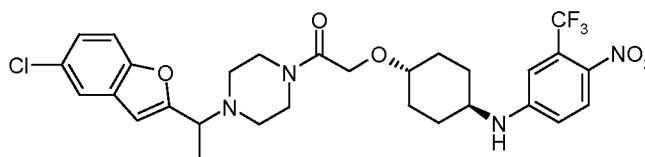
[0445] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 593; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 - 1,39 (m, 2H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 2,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,31 - 3,58 (m, 2H), 3,67
10 - 3,95 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,88 - 8,10 (m, 2 H).



15

Ühend 290: 4-(4-{2-[4-(1,6-difluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-otoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitril.

[0446] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 573; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28 - 1,37 (m, 2H), 1,48 (br s, 2H), 2,08 - 2,28 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,29 - 3,55 (m, 2H), 3,64 - 3,96 (m,
20 4H), 4,27 (s, 3H), 6,53 - 6,70 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,95 - 8,10 (m, 1H).



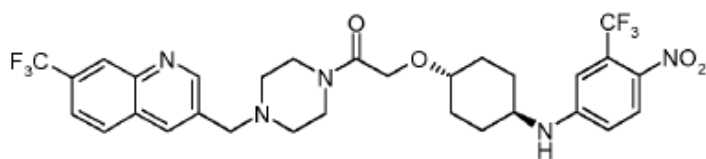
Ühend 300: 1-[4-(5-kloro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

5

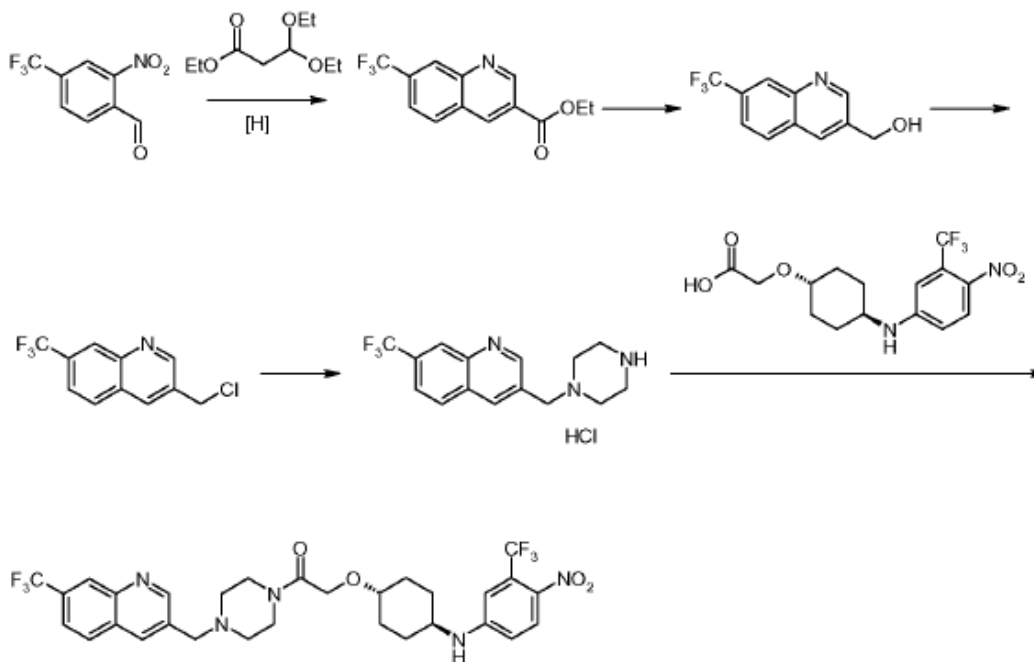
[0447] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 609; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,11 - 1,25 (m, 2H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 2,40 - 2,71 (m, 4H), 3,24 - 3,43 (m, 2H), 3,46 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,14 (br s, 2H), 4,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,61 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J =$
10 8,7, 2,10 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).

Näide 26: Ühendi 327 valmistamine:

[0448]

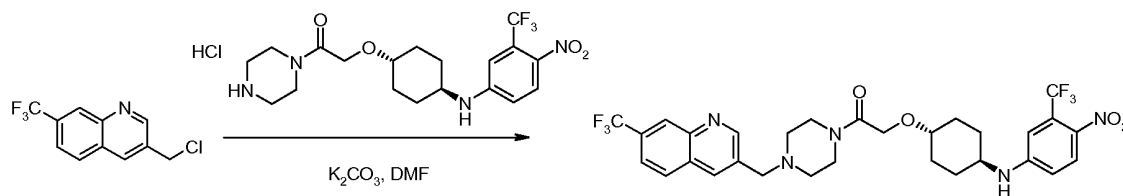


Ühend 327



2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(7-trifluorometüül-kinoliin-3-üül-metüül)-piperasiin-1-üül]-etanooni valmistamine .

5

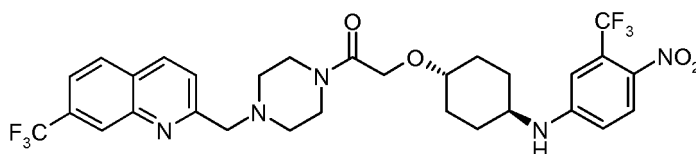
[0449]

- [0450]** 3-klorometüül-7-trifluorometüül-kinoliini (140 mg, 0,57 mmol, 1,1 ekv) lahusele DMF-s (10 ml) lisati kaaliumkarbonaati (345 mg, 2,5 mmol, 5 ekv), siis lisati 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-piperasiin-1-üül-etanoonvesinikkloriid (233 mg, 0,5 mmol, 1 ekv). Lahust segati üleöö temperatuuril 70

°C ja lahjendati EtOAc-ga (25 ml) ning pesti veega (25 ml), küllastunud liitiumkloriidi vesilahusega (25 ml) ja soolalahusega (25 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis kanti silikageelkolonnile ja elueeriti metanooliga diklorometaanis. Poolpuhastatud materjal puhastati täiendavalt

5 HPLC-ga, saades 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)tsükloheksüül-1-[4-(7-trifluorometüül-kinoliin-3-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon kollase tahkisena (111,2 mg, 30%). (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 640; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,20 - 1,36 (m, 2H), 1,40 - 1,54 (m, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 4H), 2,46 - 2,61 (m, 4H), 3,32 - 3,49 (m, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 7,6$

10 Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H) 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

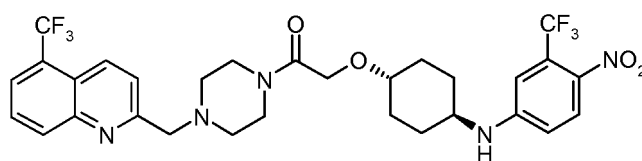


15

Ühend 328: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüül-1-[4-(7-trifluorometüül-kinoliin-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

[0451] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 640; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,28 - 1,35 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 9,3$ Hz, 4H), 2,59 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,31 - 3,50 (m, 2H), 3,53 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).

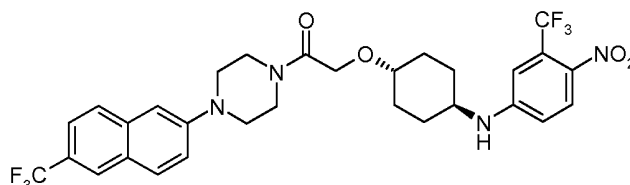
25



Ühend 329: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-kinoliin-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

- 5 **[0452]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 640; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,28 - 1,36 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,29 - 3,49 (m, 2H), 3,50 - 3,78 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,66 - 7,82 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

10

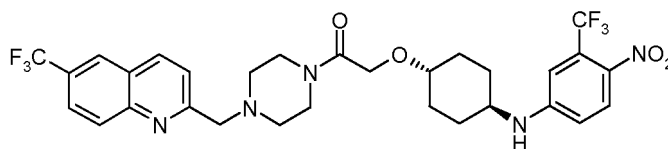


Ühend 232: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(6-trifluorometüül-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

15

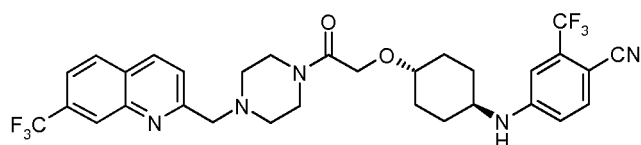
- [0453]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 640; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,17 (d, $J = 10,4$ Hz, 4H), 3,19 - 3,59 (m, 6H), 3,68 - 3,95 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,69 - 7,88 (m, 2H), 7,94 - 8,09 (m, 2 H).

20



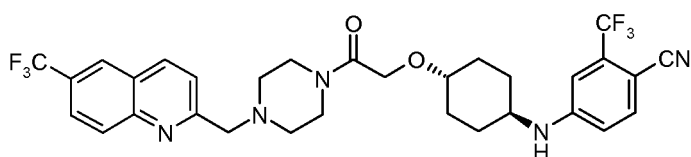
- 25 **Ühend 332: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(6-trifluorometüül-kinoliin-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.**

[0454] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 640; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,29 - 1,36 (m, 2H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 2,14 (d, $J = 9,5$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,27 - 3,48 (m, 2H), 3,54 - 3,75 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 - 8,21 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).



Ühend 333: 4-(4-{2-okso-2-[4-(7-trifluorometüül-kinoliin-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

[0455] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 620; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,28 - 1,35 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 2,13 (d, $J = 9,8$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,24 - 3,48 (m, 2H), 3,50 - 3,77 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).



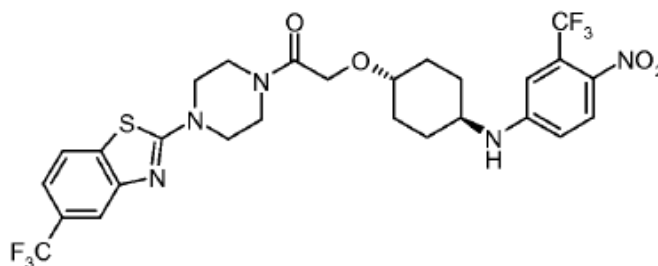
Ühend 334: 4-(4-{2-okso-2-[4-(6-trifluorometüül-kinoliin-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

[0456] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 620; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,28 - 1,36 (m, 2H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 2,13 (d, $J = 9,7$ Hz, 4H), 2,58 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,25 - 3,48 (m, 2H), 3,52 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,12$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$

Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,08 - 8,21 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Näide 27: Ühendi 342 valmistamine:

5 [0457]



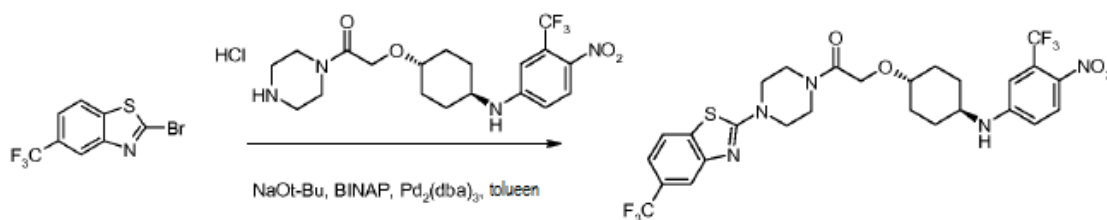
Ühend 342

[0458] Astmed 1-4. 2-bromo-5-trifluorometüül-bensotiasooli valmistamine viidi läbi analoogselt ühendi 237 jaoks kirjeldatuga.

10

Aste 5. 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanooni valmistamine (#342).

15 [0459]

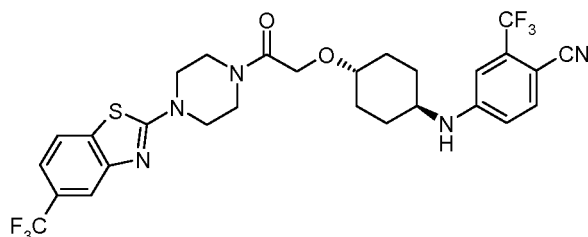


[0460] 2-bromo-5-trifluorometüül-bensotiasooli (430 mg, 1,4 mmol, 1 ekv) lahusele tolueenis (15 ml) lisati naatrium tert-butoksiid (546 mg, 5,7 mmol, 4 ekv), BINAP (10 mg, 0,015 mmol, 0,01 ekv) ja 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-piperasiin-1-üül-etanoonvesinikkloriid (1,33 g, 2,84 mmol, 2 ekv). Lahust loputati lämmastikuga ja eemaldati kolm korda enne, kui lisati $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -

20

CHCl₃ (31 mg, 0,03 mmol, 0,02 ekv) ja loputati/eemaldati viimast korda. Suspensiooni kuumutati 18 tundi temperatuuril 70 °C, seejärel kontsentreeriti vaakumis. Jääk kanti silikageelkolonni ja elueeriti heptaani/EtOAc-ga, saades 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülloksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanoon kollase tahkisena (662 mg, 73,8%). (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 632; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 - 1,38 (m, 2H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 2,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H), 3,26 - 3,53 (m, 2H), 3,55 - 3,90 (m, 8 H), 4,26 (s, 2H), 4,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

10

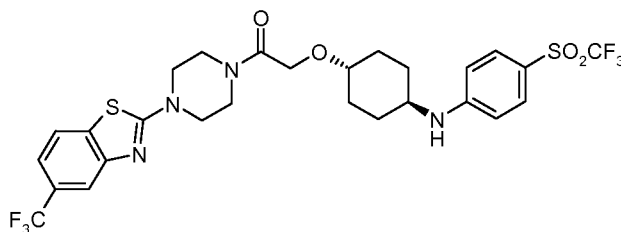


4-(4-{2-okso-2-[4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil (#358).

15

[0461] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 612; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,18 - 1,35 (m, 2H), 1,36 - 1,53 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 4H), 3,24 - 3,52 (m, 2H), 3,54 - 3,87 (m, 8 H), 4,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 6,66 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

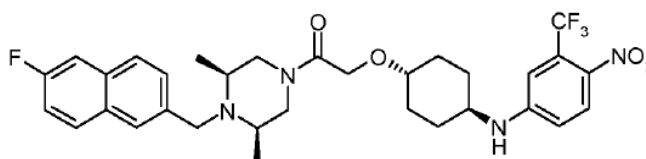
20



Ühend 364: 2-[4-(4-trifluorometaansulfonüül-fenüülamino)-tsükloheksüülloksü]-

1-[4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

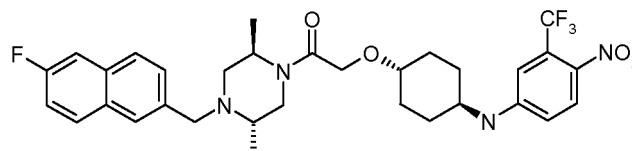
[0462] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 651; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28 - 1,39 (m, 2H),
1,41 - 1,56 (m, 2H), 2,16 (d, $J = 10,7$ Hz, 4H), 3,30 - 3,54 (m, 2H), 3,61 - 3,90 (m, 8 H),
5 4,26 (s, 2H), 4,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H),
7,65 - 7,78 (m, 3H), 7,81 (s, 1H).



10 **1-[(3*S*,5*R*)-4-(6-fluoro-naftaleen-2-üülmetüül)-3,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon (#372).**

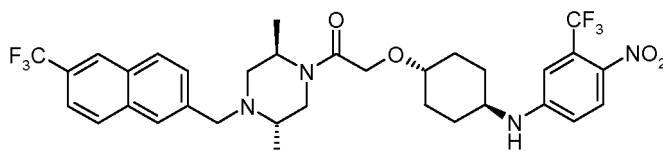
[0463] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 617; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (dd, $J = 8,8, 5,8$
Hz, 6H), 1,28 - 1,35 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 2,05 - 2,21 (m, 4H), 2,65 (d, $J = 9,7$
15 Hz, 3H), 2,84 - 3,12 (m, 1H), 3,20 - 3,50 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,96 (s,
2H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 4,3 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J =$
9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz,
1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,03 (d, $J =$
9,0 Hz, 1H).

20



Ühend 357: **1-[(2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-naftaleen-2-üülmetüül)-2,5-dimetüül-pipera-
siin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-
25 etanoon.**

[0464] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 617; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,79 - 0,92 (m, 2H), 1,04 (br s, 2H), 1,13 - 1,38 (m, 6H), 1,38 - 1,52 (m, 3H), 2,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 2,31 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,08 (br s, 1H), 3,30 - 3,52 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,97 - 4,32 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,0, 2,51 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,86 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).



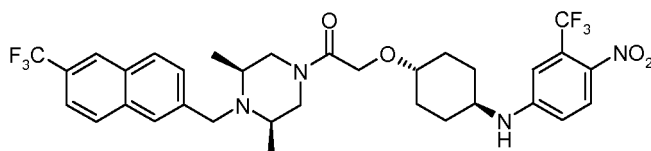
10

1-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetüül-4-(6-trifluorometüül-naftaleen-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülöksü]-etanoon (#373).

15

[0465] (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 667; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (br s, 3H), 1,32 (m, 5H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,30 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,09 (br s, 1H), 3,33 - 3,53 (m, 3H), 3,67 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,08 - 4,34 (m, 3H), 4,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H).

20



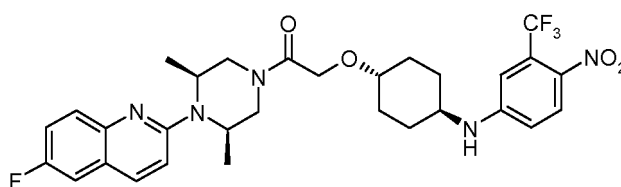
25

Ühend 374: 1-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetüül-4-(6-trifluorometüül-naftaleen-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-

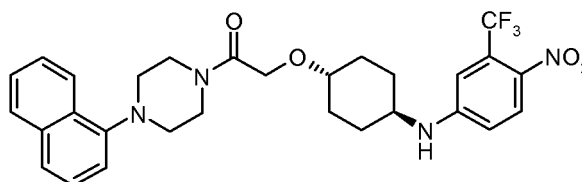
tsükloheksüüloksü]-etanoon.

[0466] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 667; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,09 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,31 (br s, 2H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 2,13 (t, $J = 10,6$ Hz, 4H), 2,53 - 2,75 (m, 3H),
 5 2,95 - 3,09 (m, 1H), 3,25 - 3,54 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 16,7, 8,2$ Hz, 2H), 7,79 - 7,97 (m, 3H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

10

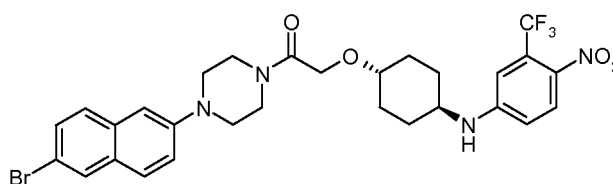
**Ühend 381: 1-[(3S,5R)-4-(6-fluoro-kinoliin-2-üül)-3,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.**

15 [0467] (CI, m/z): $[M+H]^+$ 604; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32 (dd, $J = 15,7, 6,7$ Hz, 8H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 2,01 - 2,33 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 13,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,27 - 3,58 (m, 3H), 3,93 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,21 - 4,40 (m, 2H), 4,41 - 4,56 (m, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,1, 5,2$
 20 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H).



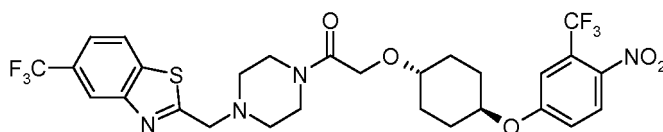
25 **Ühend 20: 1-[4-(naftaleen-1-üül)piperasiin-1-üül]-2-[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.**

[0468] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 557; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,6 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (br m, 2H), 3,45 (br m, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).



10 **Ühend 268:** 1-[4-(6-bromo-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülöksü]-etanoon.

[0469] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 635,1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,68-3,88 (m, 4H), 3,34-3,52 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 4H), 2,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 4H), 1,47 (s, 2H), 1,20-1,37 (m, 2H).



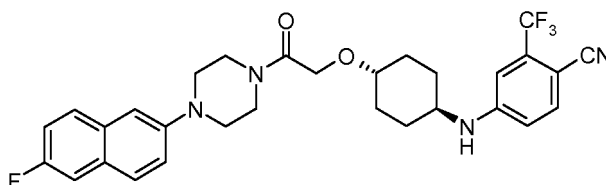
20

Ühend 311: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenoksü)-tsükloheksüülöksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensotiasool-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanoon.

[0470] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 647,2; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H, kattub $CHCl_3$), 7,07

25

(dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,76 (m, 4H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,99-2,16 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 4H).

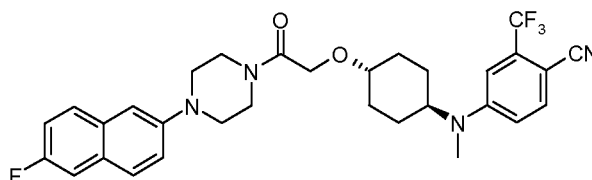


5

Ühend 279: 4-(4-{2-[4-(6-fluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

10 **[0471]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 555,0; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,75-7,83 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 10,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,58-3,66 (m, 4H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,24 (d, $J = 17,6$ Hz, 4H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 2H).

15

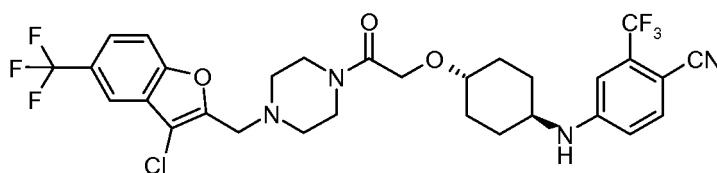


Ühend 293: 4-[(4-{2-[4-(6-fluoro-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüül)-metüül-amino]-2-trifluorometüül-bensonitriil.

20

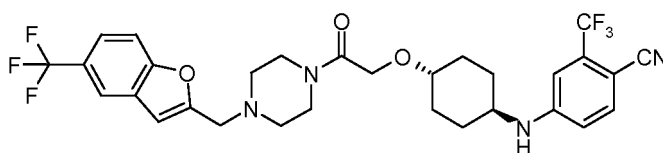
[0472] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 569,0; 1H NMR (CDCl $_3$): δ 7,65-7,72 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,21 (td, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75-3,85 (m, 4H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H),
25 3,23-3,30 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,57-1,68 (m,

2H), 1,39-1,52 (m, 2H).



- 5 **Ühend 305:** 4-(4-{2-[4-(3-kloro-5-trifluorometüül-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

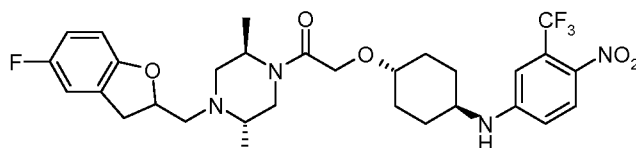
[0473] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 643,0; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,76-7,90 (m, 1H), 7,47-7,65 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,23-3,44 (m, 2H), 2,58 (br, s., 4H), 1,99-2,18 (m, 4H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,12-1,32 (m, 2H).



15

- Ühend 306:** 4-(4-{2-okso-2-[4-(5-trifluorometüül-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

[0474] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 609,0; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (s, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,28-3,46 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,05-2,22 (m, 4H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 2H).

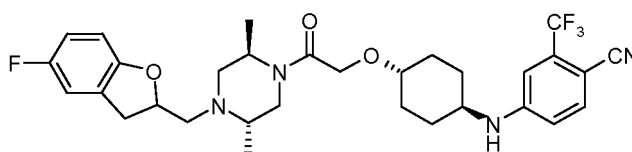


Ühend 307: 1-[(2*R*,5*S*)-4-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon (stereoisomeeride segu).

5

[0475] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 609,0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 2H), 4,80-4,99 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,06-4,31 (m, 3H), 3,85-4,04 (m, 1H), 3,33-3,53 (m, 3H), 3,18-3,32 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 9,7 Hz, 4H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,14 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 0,88-1,05 (m, 3H).

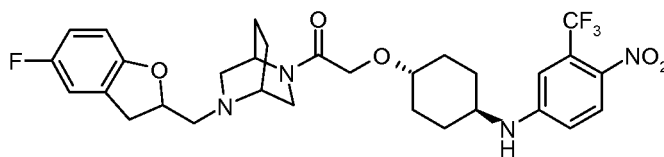
15



Ühend 308: 4-(4-{2-[(2*R*,5*S*)-4-(5-fluoro-2,3-dihüdro-bensofuraan-2-üülmetüül)-2,5-dimetüül-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil (stereoisomeeride segu).

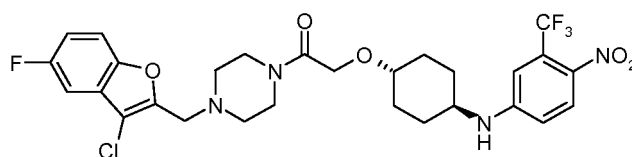
20

[0476] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 589,0; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 4,78-4,99 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,07-4,28 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,37-2,55 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,36-1,55 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 0,85-1,05 (m, 3H).



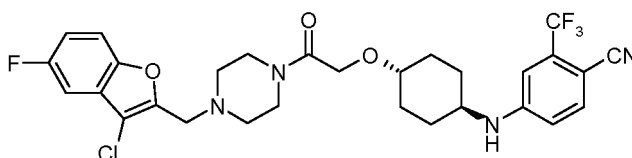
Ühend 309: 1-[5-(5-fluoro-2,3-dihydro-benzofuraan-2-üülmetüül)-2,5-diasa-
bitsüklo[2,2,2]okt-2-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-
5 tsükloheksüülöksü]-etanoon.

[0477] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 607,0; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,83-
6,91 (m, 2H), 6,73-6,82 (m, 1H), 6,60-6,69 (m, 2H), 4,81-4,96 (m, 1H), 4,45-4,58 (m,
1H), 4,07-4,20 (m, 3H), 3,85 (kattuvad m, 2H), 3,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,34-3,46 (m,
10 3H), 3,16-3,31 (m, 1H), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,08-
2,25 (m, 4H), 1,76-1,98 (m, 1H), 1,39-1,57 (m, 1H), 1,16-1,36 (m, 4H).



15 Ühend 312: 1-[4-(3-kloro-5-fluoro-benzofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-
2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülöksü]-etanoon.

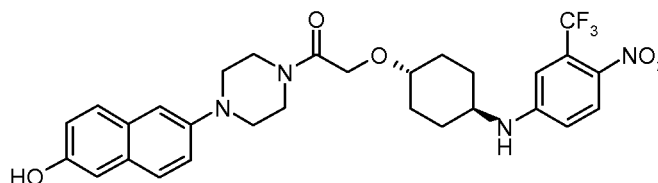
[0478] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 613,0; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41
(dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H),
20 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,18 (s,
2H), 3,80 (s, 2H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 2,59 (t, $J =$
4,7 Hz, 4H), 2,02-2,22 (m, 4H), 1,36-1,54 (m, 2H), 1,16-1,34 (m, 2H)



Ühend 313: 4-(4-{2-[4-(3-kloro-5-fluoro-bensofuraan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü}-tsükloheksüülamino)-2-trifluorometüül-bensonitriil.

- 5 **[0479]** (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 593,0; 1H NMR (CDCl₃): δ 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,9, 3,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,26-3,49 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 4H), 2,04-2,22 (m, 5H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,15-1,31 (m, 2H).

10



Ühend 314: 1-[4-(6-hüdroksü-naftaleen-2-üül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-etanoon.

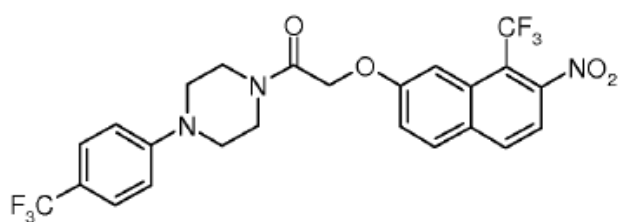
15

- [0480]** (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 573,0; 1H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 5,6, 4,8 Hz, 2H), 7,45 (br, s., 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,62 (br s, 4H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,01-3,23 (m, 4H), 1,89-2,10 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

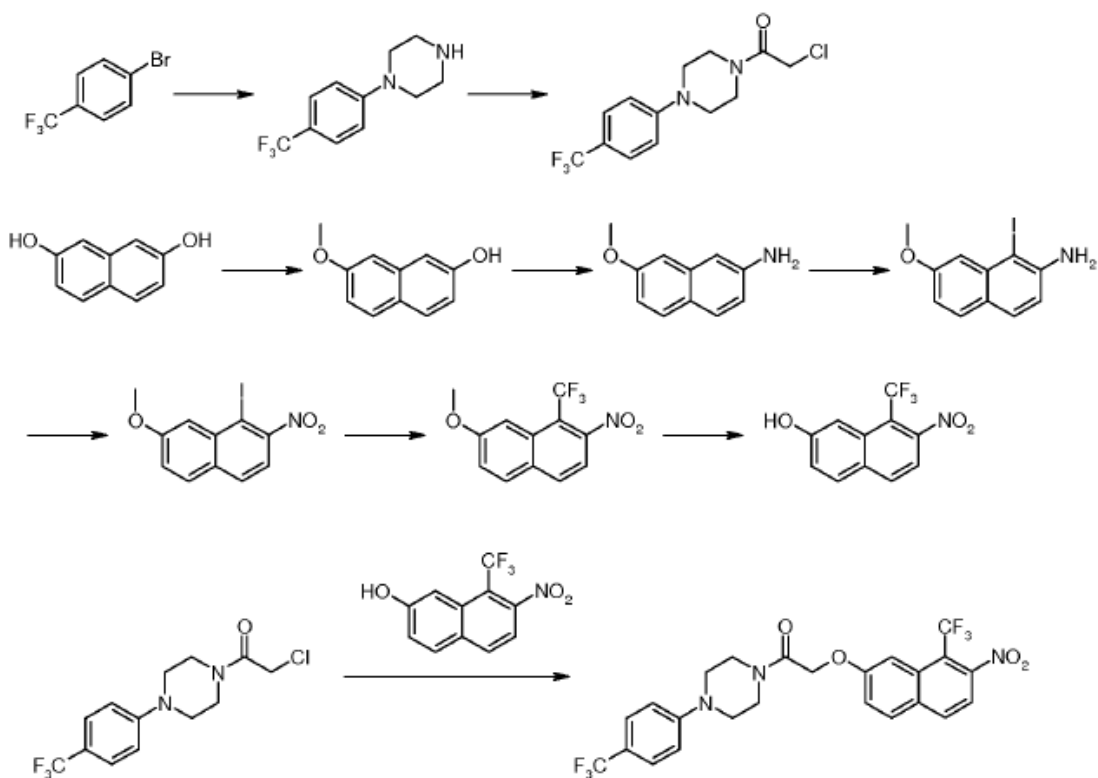
20

Näide 28: Ühendi 111 valmistamine (viide):

[0481]

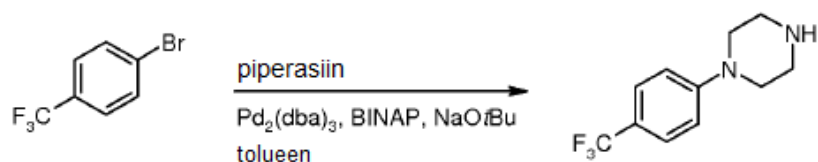


Ühend 111



Aste 1. 1-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiini valmistamine

5 [0482]



[0483] 1-bromo-4-(trifluorometüül)benseeni (15 g, 67 mmol), piperasiini (28,8 g, 334,4 mmol, 5 ekv), Pd₂(dba)₃ (1,4 g, 1,53 mmol, 2 mol%), BINAP-i (420 mg, 0,67

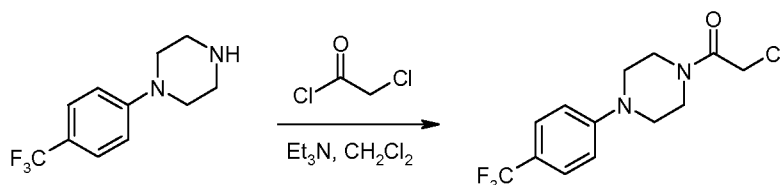
mmol, 1 mol%) ja *t*-BuONa (12,9 g, 134,2 mmol, 2 ekv) segu toluenis (200 ml) segati lämmastiku all 70 °C juures 2 tundi. Seejärel tahked ained filtreeriti välja ja segu kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 1% ~ 5% metanooli diklorometaanis, et saada 1-[4-

5 (trifluorometüül)fenüül] piperasiin tumepunase tahkisenä (10,5 g, 68%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 231,1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 3,04 - 3,01 (m, 4H).

Aste 2. 2-kloro-1-[4-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni

10 **valmistamine**

[0484]



[0485] 1-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiini (600 mg, 2,61 mmol) ja trietüülamiini

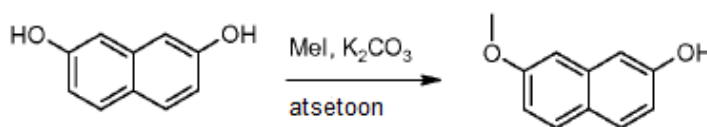
15 (660 mg, 6,52 mmol) segule diklorometaanis (20 ml) lisati tilkhaaval 0 °C juures 2-kloroatsetüülkloriid (380 mg, 3,36 mmol). Saadud lahust segati toatemperatuuril tund aega. Seejärel reaktsioonisegu kustutati veega (80 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 30 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga ja kontsentreeriti vaakumis. Jääk puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil,

20 kasutades 1% - 10% etüülatsetaati petrooleetris, et saada 2-kloro-1-[4-[4-(trifluorometüül)fenüül] piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valge tahkisenä (479 mg, 60%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 307,1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H).

25

Aste 3. 7-metoksünaftaleen-2-ooli valmistamine

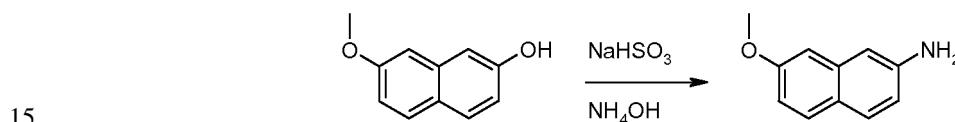
[0486]



[0487] Naftaleen-2,7-dioli (25 g, 156,08 mmol) ja K_2CO_3 (32,3 g, 232,02 mmol) segule atsetoonis (300 ml) lisati tilkhaaval jodometaan (22,2 g, 156,41 mmol) segades
 5 temperatuuril 0 °C. Saadud lahust segati öö läbi toatemperatuuril. Tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 1% ~ 10% etüülatsetaati petrooleetris, et saada 7-metoksünaftaleen-2-ool helekollase tahkisena (10 g, 37%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175,1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,65 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J = 13,6, 1,6$ Hz, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).
 10

Aste 4. 7-metoksünaftaleen-2-amiini valmistamine

[0488]

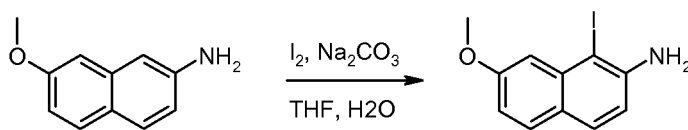


[0489] 7-metoksünaftaleen-2-ooli (6,5 g, 37,31 mmol) ja NaHSO_3 (11,6 g, 111,54 mmol) lahust ammooniumhüdrosiidis (100 ml) segati 2 päeva temperatuuril 140 °C suletud tuubis ja seejärel jahutati toatemperatuurini. Tahked ained koguti filtrimisega, et
 20 saada 7-metoksünaftaleen-2-amiin valkja tahkisena (4,5 g, 70%). (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 174,1; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 3H), 6,79 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (br s, 2H).

Aste 5. 1-jodo-7-metoksünaftaleen-2-amiini valmistamine

25

[0490]



- 5 **[0491]** 7-metoksünaftaleen-2-amiini (5 g, 29 mmol) ja naatriumkarbonaadi (6,1 g, 57,6 mmol) segule tetrahydrofuraanis (200 ml) ja vees (20 ml) lisati jodiin (7,0 g, 27,67 mmol) osade kaupa temperatuuril 0 °C. Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel lahjendati veega (250 ml), ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 200 ml). Ühendatud orgaanilised kihid kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja
- 10 kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 5% etüülatsetaati petrooleetris, et saada 1-jodo-7-metoksünaftaleen-2-amiin kollase tahkisena (5,2 g, 60%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 300,1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).

15

Aste 6. 1-jodo-7-metoksü-2-nitronaftaleeni valmistamine

[0492]



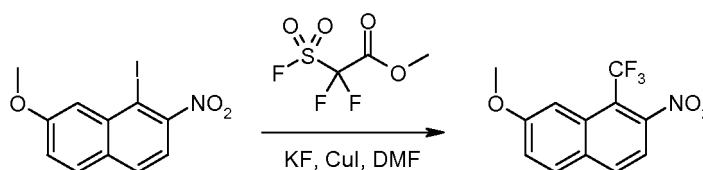
- 20 **[0493]** 1-jodo-7-metoksünaftaleen-2-amiini (10 g, 33,43 mmol) ja kaaliumjodiidi (300 mg, 1,81 mmol) lahusele atsetonitriilis (150 ml) lisati tilkhaaval segades TBHP (12 ml). Saadud lahust kuumutati tagasijooksutemperatuuril 3 päeva, seejärel karastati Na₂S₂O₃ küllastunud vesilahusega (50 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (3 x 150 ml). Ühendatud orgaanilised kihid kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja
- 25 kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 1% ~ 10% etüülatsetaati petrooleetris, et saada 1-jodo-7-metoksü-2-nitronaftaleen kollase tahkisena (2,5 g, 23%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Aste 7. 7-metoksü-2-nitro-1-(trifluorometüül)naftaleeni valmistamine

5

[0494]



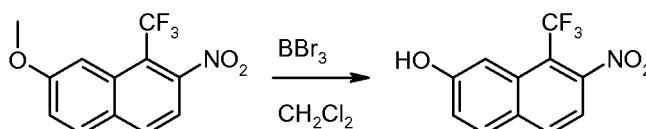
[0495] 1-jodo-7-metoksü-2-nitronafaleeni (3,7 g, 11,24 mmol), CuI (2,3 g, 12,08 mmol) ja KF (1 g, 17,24 mmol) segu *N,N*-dimetüülformamiidis (50 ml) segati 0,5 tundi 120 °C juures enne 2,2-difluoro-2- (fluorosulfonüül)atsetaadi (2,3 g, 11,97 mmol) lisamist. Saadud lahust segati veel 0,5 tundi temperatuuril 120 °C ja seejärel karastati veega (300 ml). Toorsaadus ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 100 ml) ja orgaanilised fraktsioonid ühendati ja pesti soolalahusega (3 x 150 ml). Orgaanilised kihid kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 1% ~ 10% etüülatsetaati petrooleetris, et saada 7-metoksü-2-nitro-1-(trifluorometüül)naftaleen valkjana (2 g, 66%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

20

Aste 8. 7-amino-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-ooli valmistamine

[0496]

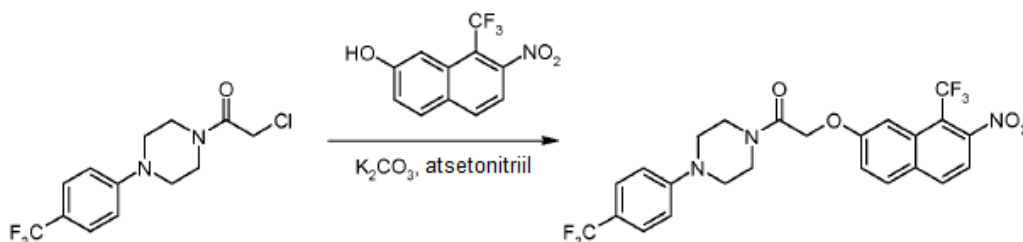
25



[0497] 7-metoksü-1-(trifluorometüül)naftaleen-2-amiini (2 g, 8,29 mmol) lahusele diklorometaanis (20 ml) lisati tilkhaaval BBr₃ (4 ml, 42 mmol, 5 ekv) segades temperatuuril -78 °C. Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel karastati jääveega (50 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml). Kombineeritud orgaanilised kihid kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades 7-amino-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-ool pruuni tahkisena (1,3 g, 69%). (ES, m/z): [M-H]⁻ 256,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,16 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H).

Aste 9. 2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]-1-[4-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valmistamine (#111).

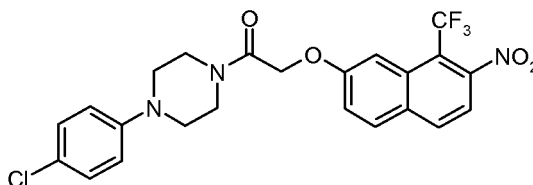
15 [0498]



[0499] 7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-ooli (50 mg, 0,19 mmol), 2-kloro-1-4-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiin-1-üületaan-1-ooni (65,4 mg, 0,21 mmol, 1,1 ekv) ja kaaliumkarbonaadi (29,5 mg, 0,21 mmol, 1,1 ekv) segu atsetonitriilis (15 ml) kuumutati tagasijooksutemperatuuril 5 tundi. Tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades metanooli diklorometaanis, et saada 2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]-1-[4-[4-(trifluorometüül)fenüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon helekollase tahkisena (46,8 mg, 46%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 528,10; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 5H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,84 - 3,82 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 4H).

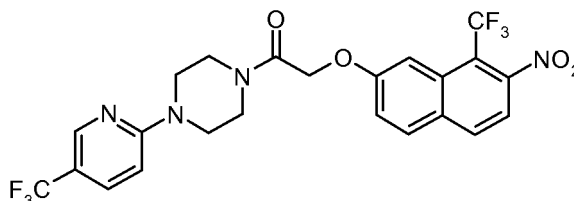
5



Ühend 112: 1-[4-(4-klorofenüül)piperasiin-1-üül]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü] etaan-1-oon.

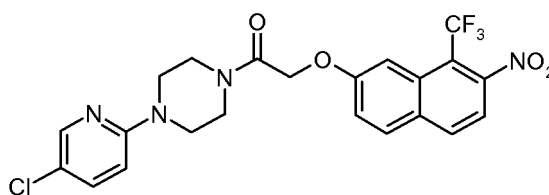
- 10 **[0500]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 493,85; 1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,91 - 3,86 (m, 4H), 3,24 - 3,19 (m, 4H).

15



Ühend 113: 2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]-1-[4-[5-(trifluorometüül)püridiin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

- 20 **[0501]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 529,05; 1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 6H), 3,66 - 3,64 (m, 2H).

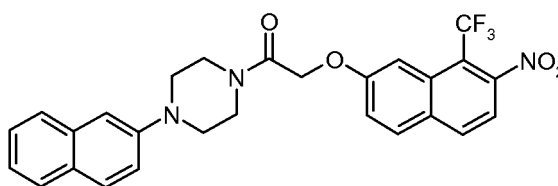


Ühend 114: 1-[4-(5-kloropüridiin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]etaan-1-oon.

5

[0502] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 495,00; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81 (br s, 6H), 3,56 (br s, 2H).

10

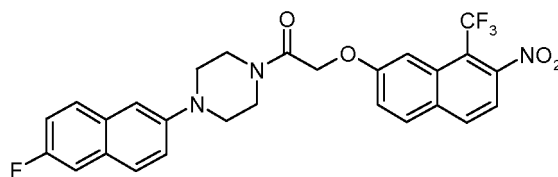


Ühend 127: 1-[4-(naftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]etaan-1-oon.

15

[0503] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 510,05; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 4H).

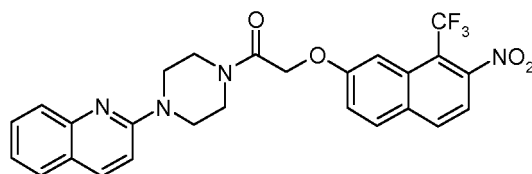
20



Ühend 128: 1-[4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[7-nitro-8-(trifluoro-

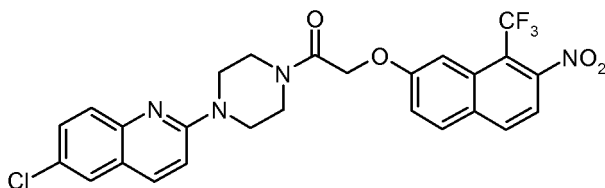
metüül)naftaleen-2-üül]oksü]etaan-1-oon.

[0504] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 528,00; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 4H).



10 **Ühend 129: 2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]-1-[4-(kinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.**

[0505] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 511,25; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,02 - 3,77 (m, 8H).



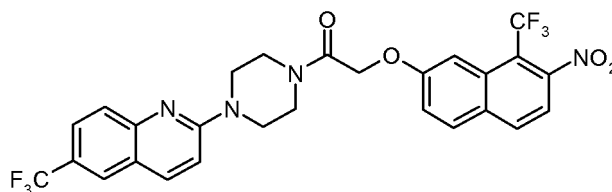
20

Ühend 130: 1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]etaan-1-oon.

[0506] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 545,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,51 - 7,48

25

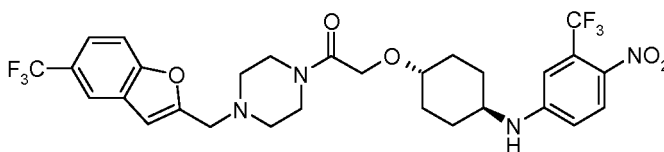
(m, 2H), 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 8H).



5

Ühend 131: 2-[[7-nitro-8-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]oksü]-1-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0507] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 579,00; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 6H).

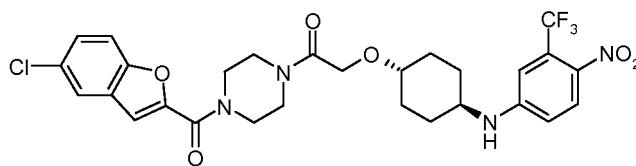


15

Ühend 180: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon.

[0508] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 629,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,7$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,60 - 3,90 (m, 5H), 3,36 - 3,40 (m, 3H), 2,55 (br s, 4H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 1,38 - 1,56 (m, 2H), 1,19 - 1,30 (m, 2H).

20

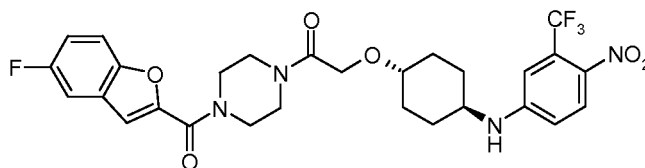


Ühend 181: 1-[4-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-üül]-2-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-oon.

5

[0509] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 609,00; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (br s, 4H), 3,60 - 3,76 (m, 4H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 2,07 - 2,19 (m, 4H), 1,49 - 1,54 (m, 2H), 1,28 - 1,36 (m, 2H).

10

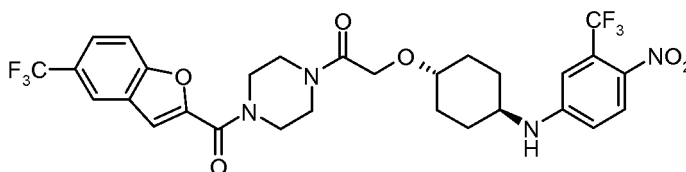


Ühend 182: 1-[4-[(5-fluoro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-üül]-2-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-oon.

15

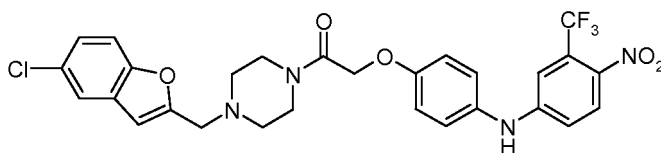
[0510] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 593,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 4,2$ Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,65 - 3,79 (m, 4H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,54 (m, 2H), 1,28 - 1,35 (m, 2H).

20



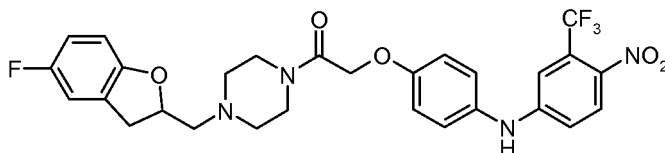
Ühend 183: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksaan-1-e)oksü]-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]karbonüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon.

- 5 **[0511]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 643,00; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 - 3,82 (br s, 4H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 4H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H).



1-[4-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)etaan-1-oon (#184).

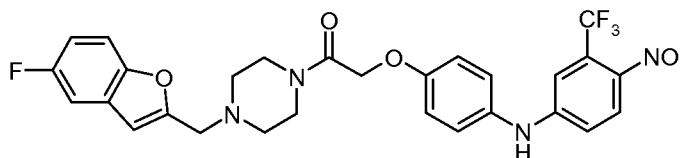
- 15 **[0512]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 589,05; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,09 - 7,11 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,55 - 3,66 (kattuvad m, 6H), 2,56 (br s, 4H).



Ühend 185: 1-[4-[(5-fluoro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)etaan-1-oon.

- 25 **[0513]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 575,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,82 - 6,92 (m, 2H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 6,65

(dd, $J = 4,2$ Hz, $8,7$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 4H), 3,26 (dd, $J = 9,3$, $15,6$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 7,8$, $15,9$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 7,8$, $13,2$ Hz, 1), 2,59 - 2,63 (m, 5H).

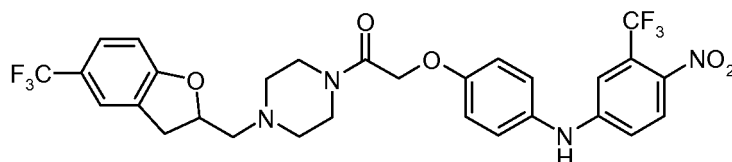


5

Ühend 186: 1-[4-[(5-fluoro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenüül)etaan-1-oon.

[0514] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 573,20; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 4,2$ Hz, $9,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,4$, $8,4$ Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 6,90 (dd, $J = 2,4$, $9,0$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 6H), 2,57 (br s, 4H).

10



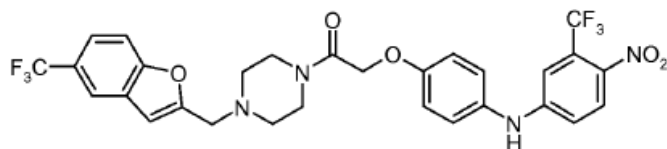
15

Ühend 187: 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon.

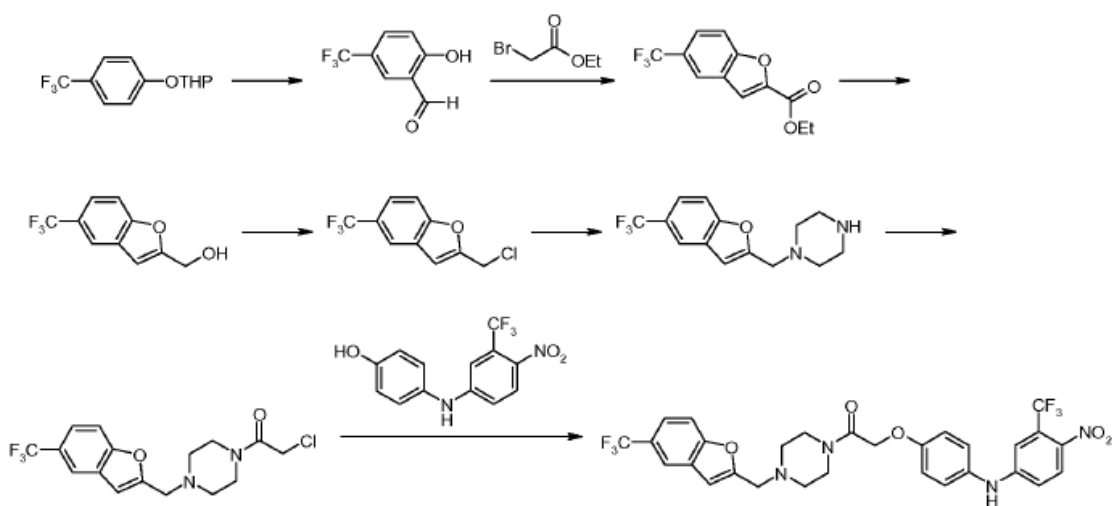
[0515] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 525,25; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,39 (kattuvad s & d, 2H), 7,11 - 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 6,89 - 6,93 (dd, $J = 2,4$, $9,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,64 - 3,70 (m, 4H), 3,33 (dd, $J = 9,0$, $15,9$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 9,3$, $15,9$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7,2$, $13,2$ Hz, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 5H).

20

25

Näide 29: Ühendi 188 valmistamine:**[0516]**

Ühend 188

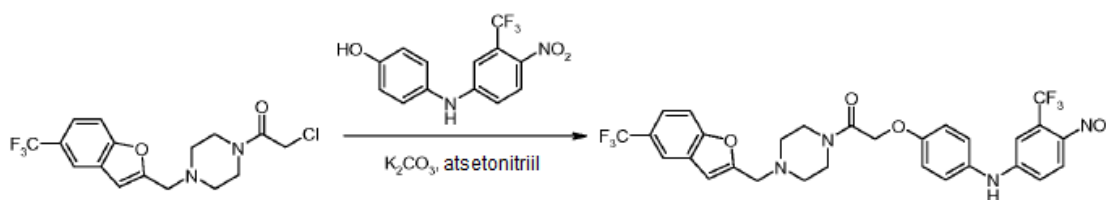


5

[0517] Astmed 1-6. Alustades THP-kaitstud 4-(trifluorometüül)fenoolist, 2-kloro-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon valmistati analoogsel viisil, mida kirjeldati ühendi 184 sünteesis.

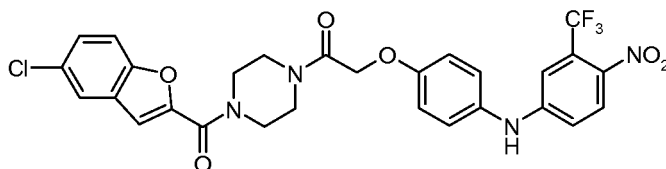
10 **Aste 7. 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-ooni valmistamine (#188).**

[0518]



[0519] 2-kloro-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-ooni (100 mg, 0,28 mmol) lahusele atsetonitriilis (10 ml) lisati kaaliumkarbonaat (57,5 mg, 0,42 mmol) ja 4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]aminofenool (83 mg, 0,28 mmol). Segu segati ja kuumutati 80 °C juures (ölivann) 3 tundi. Tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati Prep-TLC-ga 60%-lise etüülatsetaadiga petrooleetris, et saada 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon kollase tahkisena (125,8 mg, 73%); (ES, m/z):

10 [M+H]⁺ 623,20; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,14 (kattuvad s & d, 3H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91 - 3,53 (m, 6H), 2,60 (br s, 4H).

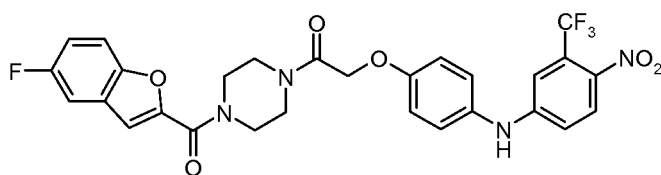


15

Ühend 189: 1-[4-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-üül]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)etaan-1-oon.

[0520] (ES, m/z): [M+H]⁺ 603,00; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (dd, *J* = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,24 (br s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (br s, 4H), 3,77 (br s, 4H).

20

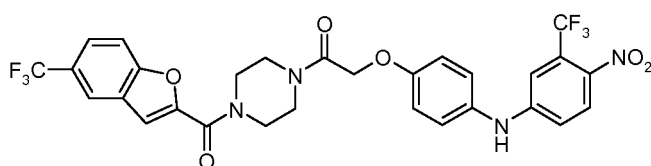


Ühend 190: 4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenüül 4-[(5-fluoro-1-bensofuraan-2-üül)karbonüül]piperasiin-1-karboksüülaat.

5

[0521] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 587,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 3,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (kattuvad m, 4H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,90 (br s, 4H), 3,78 (br s, 4H).

10

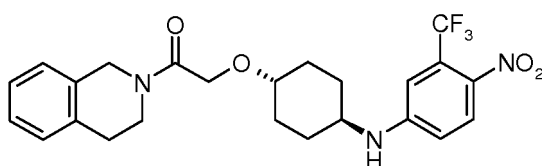


Ühend 191: 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]karbonüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon.

15

[0522] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 637,10; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 3H), 7,00 - 7,09 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,70 - 3,97 (m, 4H), 3,55 - 3,70 (m, 4H).

20



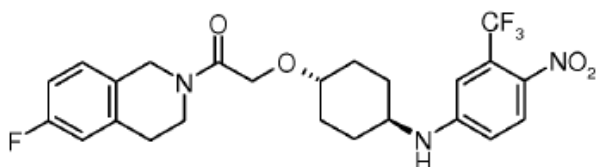
2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-1-(1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliin-2-üül)etaan-1-oon (#192).

[0523] (ES, m/z): [M+H]⁺ 478,10; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

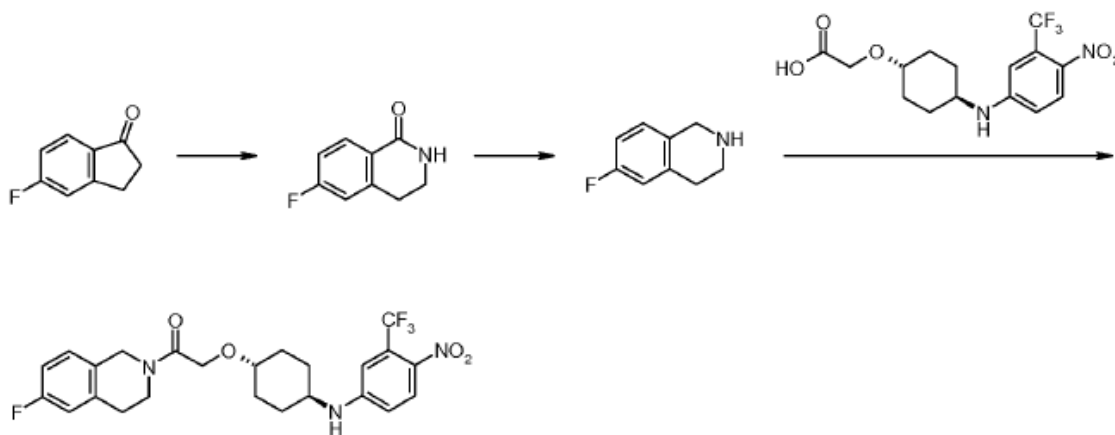
Näide 30: Ühendi 193 valmistamine (viide):

10

[0524]



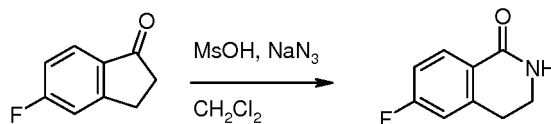
Ühend 193



Aste 1. 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliin-1-ooni valmistamine

15

[0525]

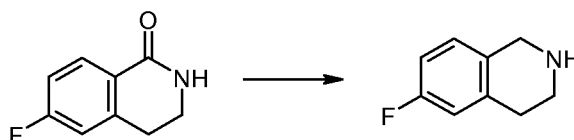


[0526] 5-fluoro-2,3-dihüdro-1H-indeen-1-ooni (4,5 g, 29,97 mmol) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati metaansulfoonhape (40 ml). Sellele järgnes naatriumasiidi (2,73 g, 42,0 mmol) lisamiin mitme partii segamisel 2 tunni jooksul temperatuuril 0 °C. Seejärel reaktsioonisegu kustutati naatriumhüdroksiidi vesilahusega ja ekstraheeriti diklorometaaniga (2 x 100 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 10% ~ 100%-list etüülatsetaati petrooleetris, et saada 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliin-1-oon valge tahkisenä (2,5 g, 51%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 166; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (dd, *J* = 6,0, 8,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 3,61 (t, *J* = 6,6, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,6, 2H).

Aste 2. 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliini valmistamine .

[0527]

15



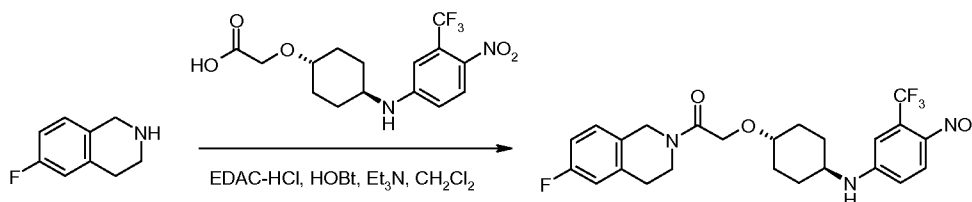
[0528] 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliin-1-ooni (100 mg, 0,61 mmol) segati BH₃.THF (15 ml) lahuses 2 tundi 70 °C juures (õlivann). Segule lisati 5 ml metanooli. Seejärel lahusti eemaldati ja jääki kuumutati vesinikkloriidhappe vesilahuses 105 °C juures (30 ml, 1 M) 2 tundi. Reaktsioonisegu jahutati, leelistati naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahusega ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (2 x 30 ml). Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja aurustati, saades 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahüdroisokinoliin kollase õlina (60 mg, 66%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 152; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,05 (t, *J* = 7,2, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,7, 2H).

25

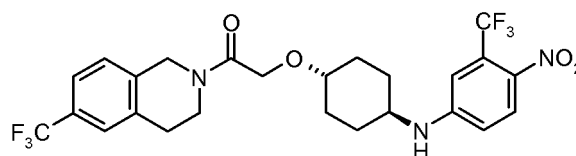
Aste 3. 1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-ooni valmistamine (#193)

[0529]

5



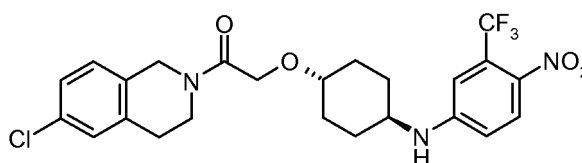
[0530] 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]äädikhap-
 pe (144 mg, 0,40 mmol) lahusele diklorometaanis (15 ml) lisati 30 minutit segades
 10 EDAC·HCl (114 mg, 0,59 mmol), HOBT (80 mg, 0,59 mmol) ja trietüülamiin (120 mg,
 1,19 mmol). Siis lisati reaktsioonisegule 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliin (60 mg,
 0,40 mmol) ja segu segati toatemperatuuril üleöö. Reaktsioonisegu lahjendati veega
 (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 80 ml). Orgaanilised fraktsioonid
 ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja aurustati, saades jäägi, mis
 15 puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 5%-list etüülatsetaati
 diklorometaanis, et saada 1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-
 nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon kollase
 tahkisenä (93,8 mg, 48%); (ES, m/z): [M+H]⁺ 496,00; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ
 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 3H), 6,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H),
 20 4,69 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m,
 2H), 2,16 - 2,13 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,34 - 1,16 (m, 2H).



25

2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[6-(trifluorometüül)-1,2,3,4-tetrahdroidsokinoliin-2-üül]etaan-1-oon (#194).

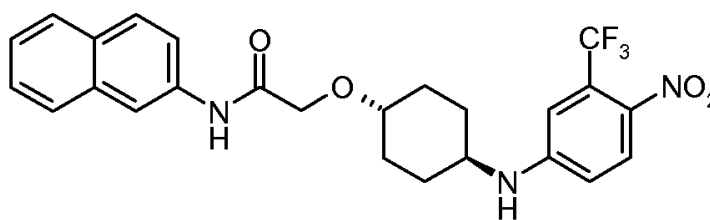
[0531] (ES, m/z): [M+H]⁺ 546,00; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,14 (m, 2H).



10

Ühend 195: 1-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahdroidsokinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.

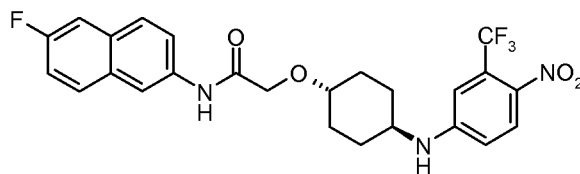
[0532] (ES, m/z): [M+H]⁺ 512,10; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 2H).



20 Ühend 200: N-(naftaleen-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

[0533] (ES, m/z): [M+H]⁺ 488,05; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,55 - 7,39 (m, 3H),

6,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65 - 1,52 (m, 2Hz, 1,39 1,20 (m, 2H).

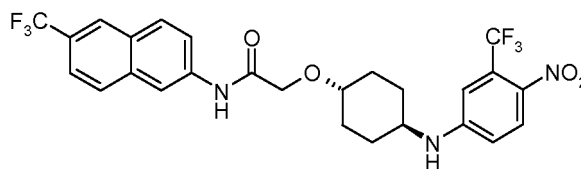


5

Ühend 201: *N*-(6-fluoronaftaleen-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

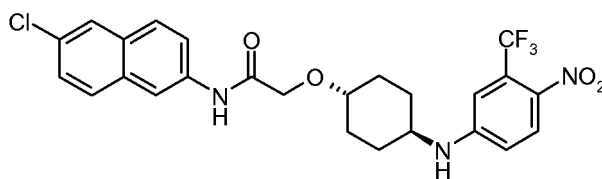
[0534] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 506,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,7, 9,9$ Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 2H).

15



Ühend 202: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-*N*-[6-(trifluorometüül)naftaleen-2-üül]atsetamiid.

[0535] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 556,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,66 (td, $J = 2,1, 9,3$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H).

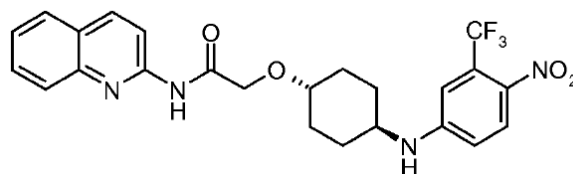


Ühend 203: *N*-(6-kloronaftaleen-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

5

[0536] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 522,05; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H).

10

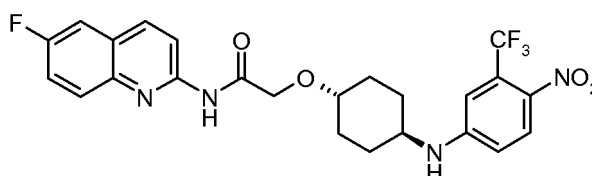


Ühend 208: *N*-(kinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

15

[0537] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 489,05; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,15 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 2,1, 9,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

20



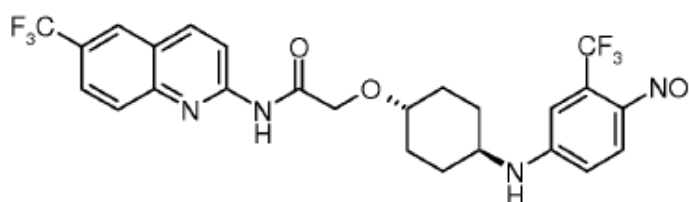
Ühend 209: *N*-(6-fluorokinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

- 5 [0538] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 507,05; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (td, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

10

Näide 31: Ühendi 210 valmistamine (viide):

[0539]



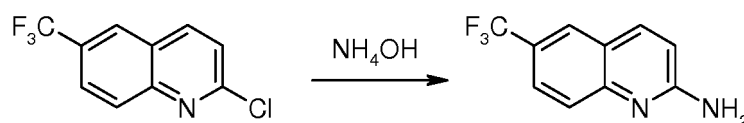
Ühend 210

15

[0540] **Astmed 1-5.** 2-kloro-6-(tritfluorometüül)kinoliini valmistamist kirjeldatakse ühendi 89 sünteesis.

Aste 6. 6-(trifluorometüül)kinoliin-2-amiini valmistamine

20 [0541]

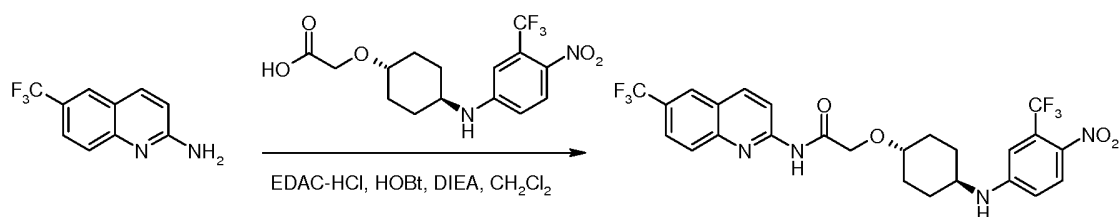


[0542] 2-kloro-6-(trifluorometüül)kinoliini (1 g, 4,3 mmol) lahust ammooniumhüdroksiidis (50 ml) segati üleöö 130 °C juures. Saadud segu kontsentreeriti seejärel vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 1% ~ 2%-list metanooli diklorometaanis, et saada 6-(trifluorometüül)kinoliin-2-amiin
5 valkja tahkisena (350 mg, 38%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 212; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 5,26 (s, 2H).

Aste 7. 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-*N*-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]atsetamiidi valmistamine (#210).

10

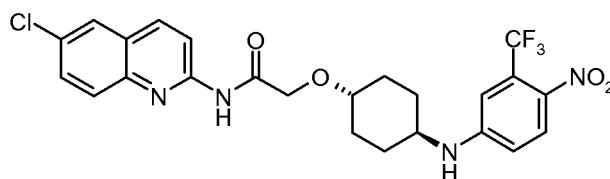
[0543]



15

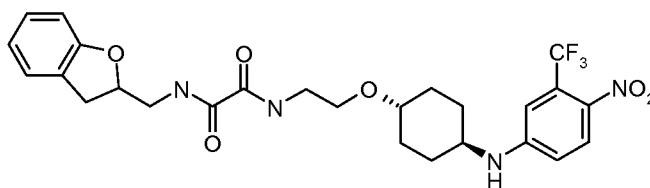
[0544] 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]äädikhappe (100 mg, 0,28 mmol) lahusele diklorometaanis (30 ml) lisati EDAC·HCl (81 mg, 0,42 mmol), HOBt (57 mg, 0,42 mmol) ja trietüülamiin (85 mg, 0,84 mmol). 15 minuti
20 pärast lisati 6-(trifluorometüül)kinoliin-2-amiin (68 mg, 0,32 mmol) ja saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö. Seejärel kustutati sisu veega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml). Orgaanilised kihid ühendati ja kuivatati veevaba magneesiumsulfaadiga. Tahked ained filtreeriti välja ja filtraat kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades 3%-list
25 metanooli diklorometaanis, et saada 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-*N*-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]atsetamiid kollase tahkisena (80,6 mg, 52%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 557,20; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,93 (dd, *J* = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 2,27 -

2,14 (m, 4H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 2H).



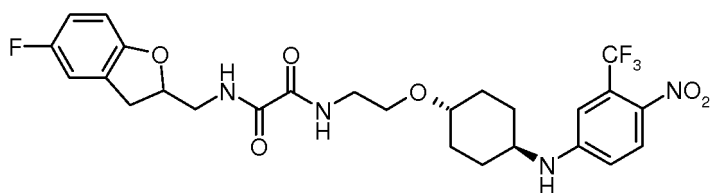
5 **Ühend 211:** *N*-(6-klorokinoliin-2-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]atsetamiid.

[0545] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 523,10; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): □ 10,24 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,07 (kattuvad d, 2H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 2,4, 9,3$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,3,49 (br m, 2H), 2,0 (br m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 2H).



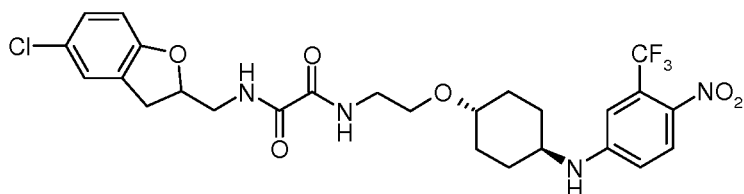
15 *N'*-(2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üülmetüül)-*N*²-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etüül]etaandiamiid (#216).

[0546] (ES, m/z): $[M+H]^+$ m/z 551,20; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 3H), 3,46 - 3,31 (m, 3H), 2,91 (dd, $J = 7,2, 16,2$ Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 4H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).



Ühend 217: 1-[4-[(5-fluoro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-
 5 2-oon.

[0547] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 569,35; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 3H), 6,71 - 6,62 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 - 3,29 (kattuvad m, 8H), 2,91 (dd, $J = 7,2, 15,3$ Hz, 1H), 2,11
 10 (m, 4H), 1,46 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

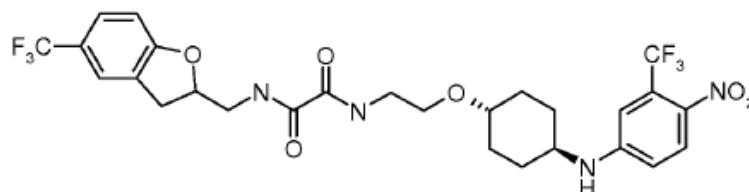


Ühend 218: N' -[(5-kloro-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]- N' -[2-[[4-[[4-
 15 nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksüületüül]etaandiamiid.

[0548] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 585,30; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,72 (m, 20 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,35 (br m, 3H), 2,91 (dd, $J = 7,2, 15,3$ Hz, 1H), 2,13 (m, 4H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

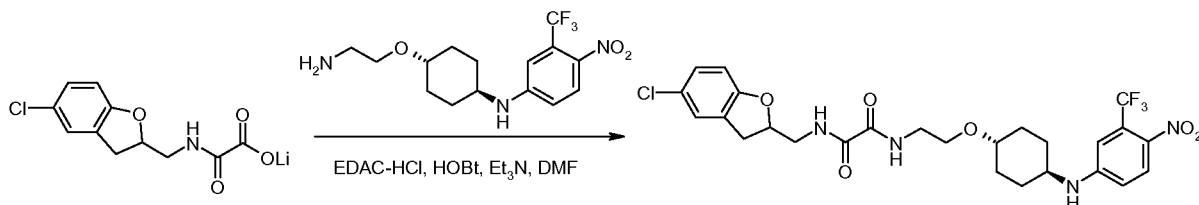
Näide 32: Ühendi 219 valmistamine (viide):

[0549]

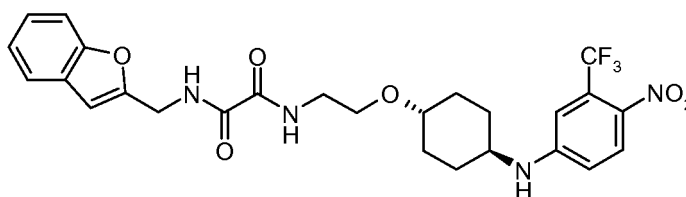


Ühend 219

- [0550] N^l -[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]tsükloheksüül)oksü]etüül]- N^2 -[[5-(trifluoromethyl)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül] etaandiamiid (nr 219) viidi läbi analoogselt ühendi 216 sünteesi kirjeldusega.



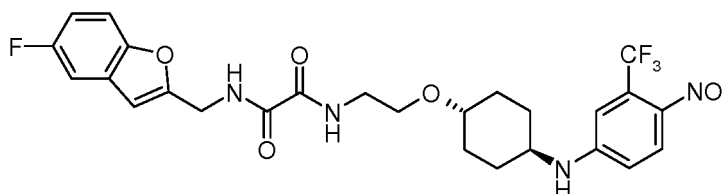
- [0551] Liitium ([[5-(trifluoromethyl)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül] karbamoiül)formaadi (170 mg, 0,58 mmol), EDAC·HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBT (58,3 mg, 0,43 mmol) ja trietüülamiini (87,3 mg, 0,86 mmol) segu N,N -dimetüülformamiidis (10 ml) segati 1 tund enne N -[4-(2-aminoetoksü)tsükloheksüül]-4-nitro-3-(trifluoromethyl)aniliini (100 mg, 0,29 mmol) lisamist. Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö, lahjendati veega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 50 ml). Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Jääk puhastati HPLC-ga, saades N^l -[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]tsükloheksüül)oksü]etüül]- N^2 -[[5-(trifluoromethyl)-2,3-dihüdro-1-bensofuraan-2-üül]metüül]etaandiamiid kollase tahkisena (52 mg, 29%). (ES, m/z): $[M+H]^+$ 619,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 3H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,35 (br m, 3H), 2,98 (dd, $J = 16,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H).



Ühend 220: *N*¹-(bensofuraan-2-üülmetüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüüloksü)etüül)oksalamiid.

- 5 **[0552]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 549,35; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (br m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

10



Ühend 221: *N*¹-((5-fluorobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüüloksü)etüül)oksalamiid.

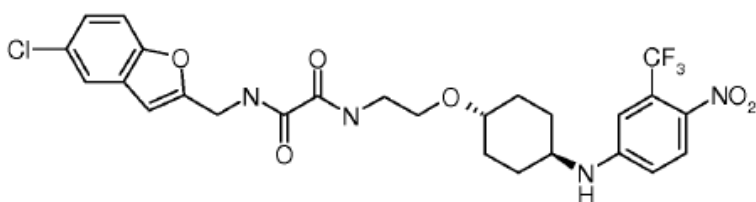
15

- [0553]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 567,00; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,74(brs, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (kattuvad signaalid, 2H), 4,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 4H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

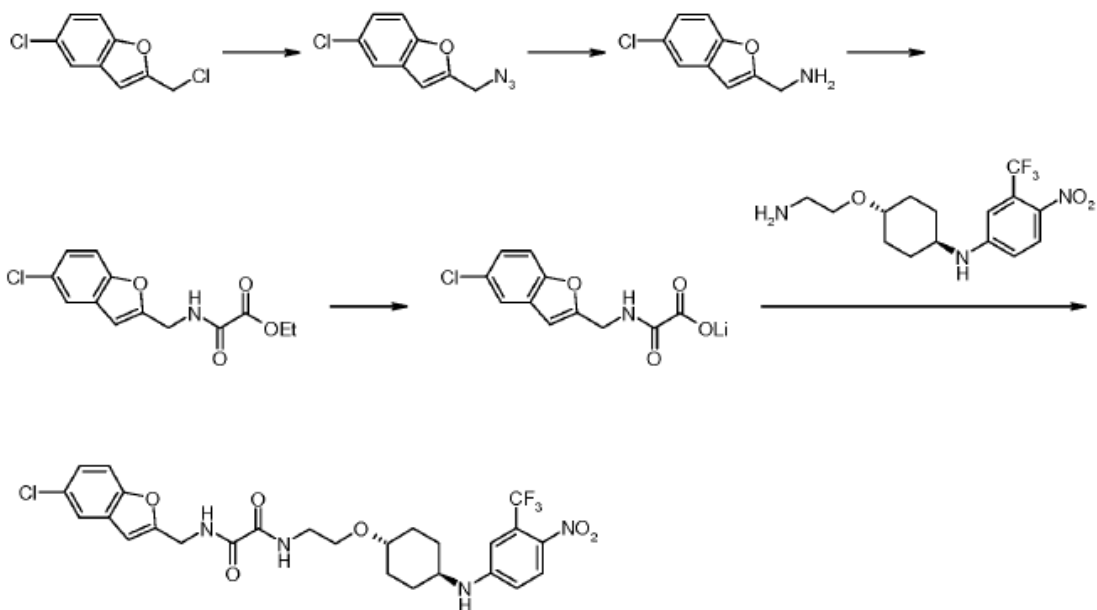
20

Näide 33: Ühendi 222 valmistamine (viide):

[0554]



Ühend 222

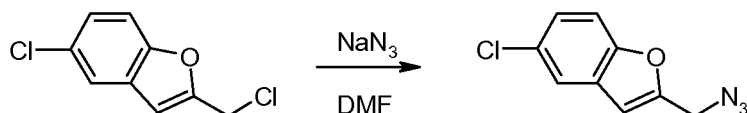


[0555] Astmed 1-3. 5-kloro-2-(klorometüül)-1-bensofuraani valmistamiste kirjeldatakse ühendi 184 sünteesis.

5

Aste 4. 2-(asidometüül)-5-kloro-1-bensofuraani valmistamine

[0556]



10

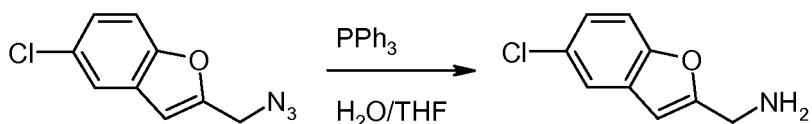
[0557] 5-kloro-2-(klorometüül)-1-bensofuraani (500 mg, 2,49 mmol) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (10 ml) lisati NaN_3 (320 mg, 4,92 mmol) ja sisu segati üleöö 70

°C juures. Saadud lahus lahjendati naatriumvesinikkarbonaadi küllastunud vesilahusega (150 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 70 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Jääk puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, elueerides petrooleetriga, et saada 2-(asidometüül)-5-kloro-1-bensofuraan helepruuni õlina (500 mg, 97%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,50 (s, 2H).

Aste 5. (5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metaanamiini valmistamine

10

[0558]



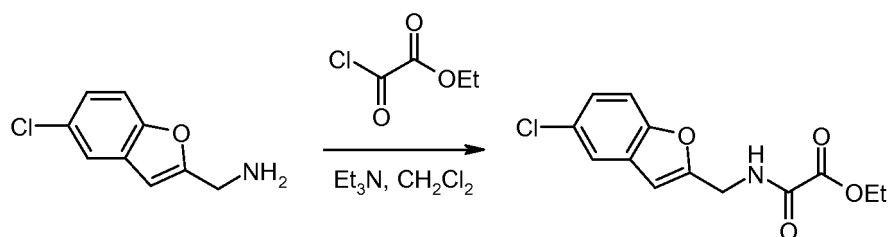
[0559] 2-(asidometüül)-5-kloro-1-bensofuraani (500 mg, 2,44 mmol) lahusele tetrahüdrofuraanis (10 ml) ja vees (1 ml) lisati PPh₃ (759 mg, 2,89 mmol) ja sisu segati 60 °C juures 3 tundi. Saadud segu kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, elueerides metanooliga diklorometaanis, et saada (5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metaanamiin värvitu vedelikuna (420 mg, töötlemata). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 182,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,99 (s, 2H).

20

Aste 6. Etüül [(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamoiül]formaat.

[0560]

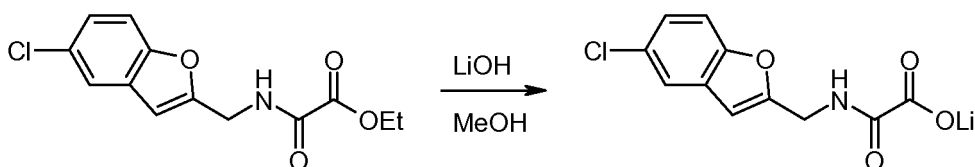
25



[0561] (5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metaanamiini (420 mg, töötlemata) lahusele diklorometaanis (50 ml) lisati trietüülamiin (315 mg, 3,12 mmol). Seejärel lisati tilkhaaval etüül 2-kloro-2-oksoatsetaat (378 mg, 2,77 mmol) ja seda segu segati 30 minutit temperatuuril 0 °C. Saadud lahus kustutati veega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 70 ml). Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis. Jääk puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, elueerides 20%-lise etüülatsetaadiga petrooleetris, saades etüül [[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamoüül]formaadi valkja tahkisena (600 mg) (ES, m/z): $[M+H]^+$ 282,0; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Aste 7. Liitio[[5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamoüül]formaadi valmistamine

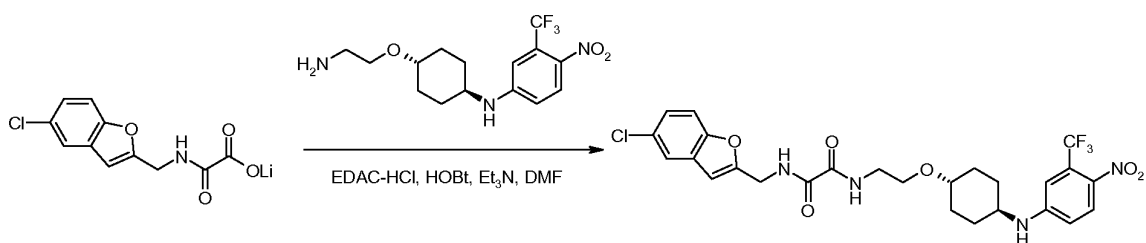
[0562]



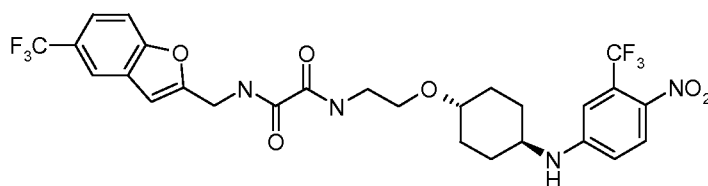
[0563] Etüül [[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamoüül]formaadi (200 mg, 0,71 mmol) lahusele metanoolis (5 ml) ja vees (0,1 ml) lisati liitiumhüdrosiidmonohüdraat (20 mg, 0,84 mmol) ja segu segati toatemperatuuril 30 minutit. Saadud segu kontsentreeriti vaakumis, et saada liitio[[5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamoüül]formaadi valge tahkisena (160 mg, töötlemata). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s, 2H).

Aste 8. *N*¹-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]-*N*²-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etüül]etaandiamiidi valmistamine (#222).

5 [0564]

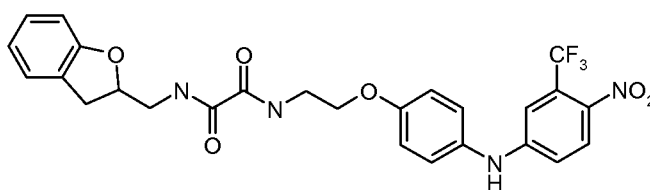


[0565] Liitio[[[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]karbamöüül]formaadi (148 mg, 0,57 mmol) lahusele *N,N*-dimetüülformamiidis (10 ml) lisati EDAC·HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBT (58,3 mg, 0,43 mmol) ja trietüülamiin (87,3 mg, 0,86 mmol). Lahust segati 1 tund toatemperatuuril enne *N*-[4-(2-aminoetoksü) tsükloheksüül]-4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliini (100 mg, 0,29 mmol) lisamist. Seejärel segati sisu üleöö toatemperatuuril. Saadud lahus kustutati veega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 60 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati HPLC-ga, et saada *N*¹-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]-*N*²-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsüklo-heksüül)oksü]etüül]etaandiamiid kollase tahkisenä (41 mg, 24%). (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 583,20; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 2H).



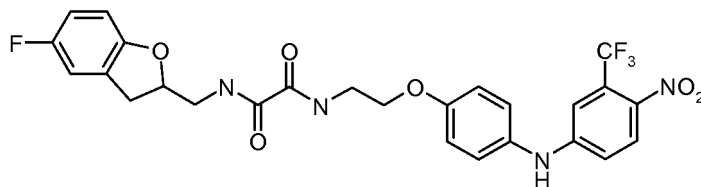
***N*¹-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etüül)-*N*²-((5-(trifluorometüül)bensofuraan-2-üül)metüül)oksalamiid (#223).**

- 5 **[0566]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 617,25; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 - 6,62 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 4H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 4H), 1,46 - 1,43 (m, 2H), 1,29 - 1,26 (m, 2H).



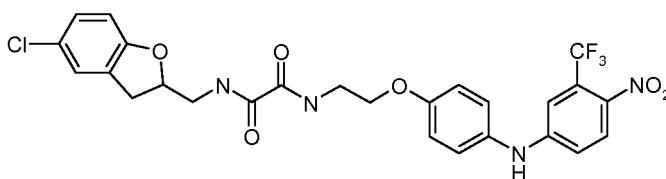
***N*¹-((2,3-dihydrobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü) etüül)oksalamiid (#224).**

- 15 **[0567]** (ES, m/z): [M+H]⁺ 545,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 5H), 6,97 - 6,78 (m, 5H), 6,19 (br s, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H).



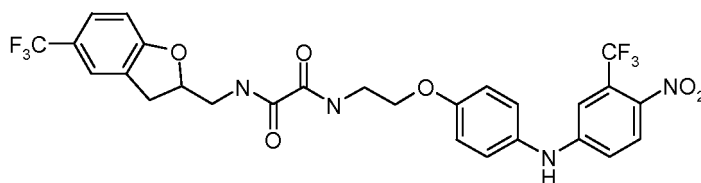
- 25 **Ühend 225: *N*¹-((5-fluoro-2,3-dihydrobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)oksalamiid.**

[0568] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 563,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,96 - 6,77 (m, 5H), 6,69 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 6,19 (brs, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 16,2, 7,2 Hz, 1H).



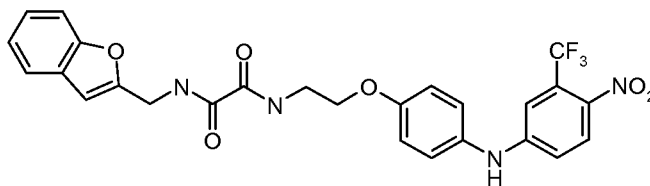
Ühend 226: *N*¹-((5-kloro-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)oksalamiid.

[0569] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 579,20; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (br s, 1H), 4,94 - 4,92 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 1H).



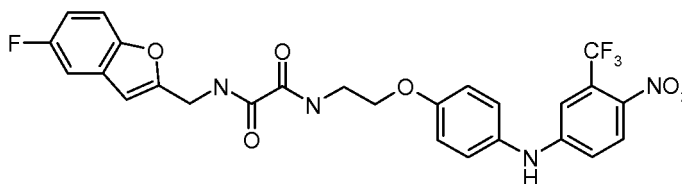
Ühend 227: *N*¹-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)-*N*²-((5-(trifluorometüül)-2,3-di-hüdrobensofuraan-2-üül)metüül)etaandiamiid.

[0570] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 613,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 6,99 - 6,82 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,04 - 5,02 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,93 - 3,77 (m, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H).



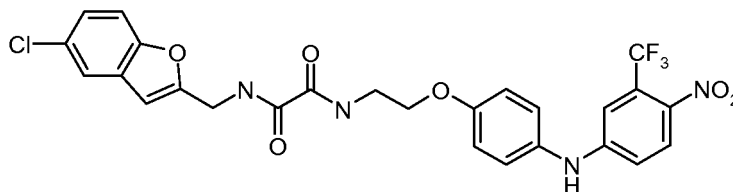
Ühend 228: *N*¹-(bensofuraan-2-üülmetüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)oksalamiid.

[0571] (ES, m/z): [M+H]⁺ 543,50; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,09 (m, 5H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H).



Ühend 229: *N*¹-((5-fluorobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)oksalamiid.

[0572] (ES, m/z): [M-H]⁻ 559,25; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 4H), 7,02 - 6,87 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H).

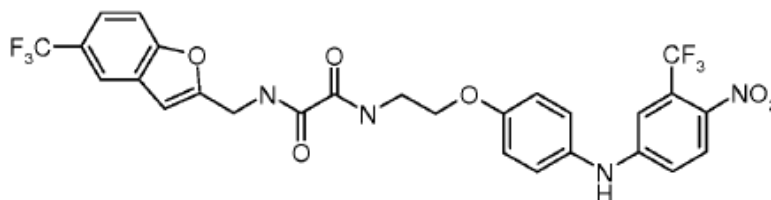


Ühend 230: *N*¹-((5-klorobensofuraan-2-üül)metüül)-*N*²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)fenoksü)etüül)oksalamiid.

[0573] (ES, m/z): [M-H]⁻ 575,29; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H).

Näide 34: Ühendi 231 valmistamine (viide):

[0574]



Ühend 231

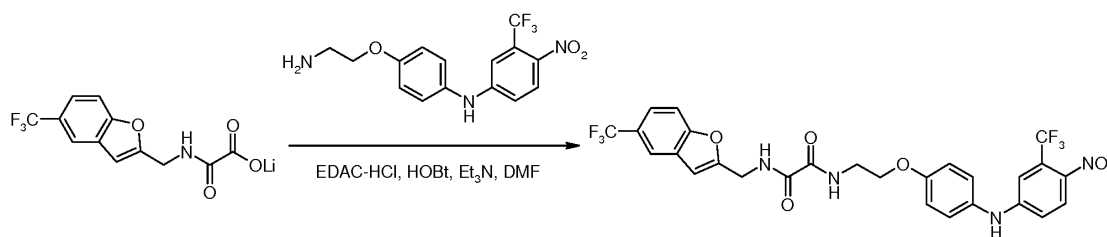
10

[0575] **Astmed 1-7.** [4-(2-amino-etoksü)-fenüül]-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül)-amiini valmistamine teostati analoogsel viisil, mida on kirjeldatud ühendi 224 sünteesis, ning liitium 2-((5-trifluorometüülbensofuraan-2-üül)metüülamino)-2-oksoatsetaat viidi läbi analoogsel viisil, mida on kirjeldatud ühendi 223 sünteesis.

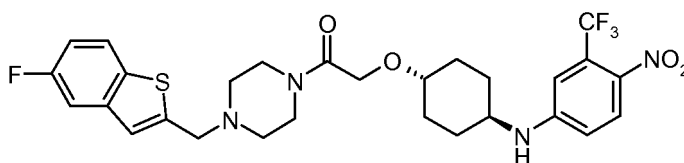
15

Aste 8. *N*¹-[2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)etüül] -*N*²-[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]jetaandiamiidi valmistamine (#231).

20 [0576]



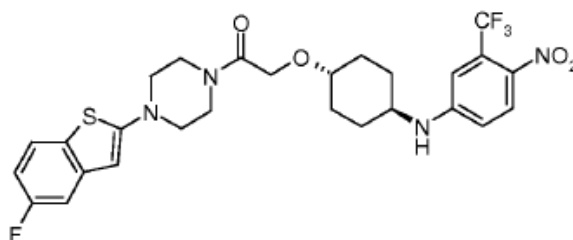
[0577] Liitio ([5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]karbamoiül)formaadi (130 mg, töötlemata), EDAC·HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBt (58, 3 mg, 0,43 mmol) ja trietüülamiini (87,3 mg, 0,86 mmol) segu *N,N*-dimetüülformamiidis (10 ml) segati 1 tund toatemperatuuril enne *N*-[4-(2-aminoetoksü)fenüül]-4-nitro-3-(trifluorometüül)ani-
 5 liini (100 mg, 0,29 mmol) lisamist. Saadud lahust segati toatemperatuuril üleöö ja seejärel kustutati vee lisamisega (100 ml) ja ekstraheeriti diklorometaaniga (3 x 20 ml). Orgaanilised kihid ühendati, kuivatati naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati preparatiivse HPLC-ga, et saada *N*¹-[2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]fenoksü)etüül]-*N*²-[5-
 10 bensofuraan-2-üül]metüül]etaandiamiid kollase tahkisena (9,3 mg, 5%). (ES, *m/z*): [M-H]⁻ 609,25; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 3H), 7,00 - 6,90 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H).



15

Ühend 234:1-[4-[(5-fluoro-1-bensotiofeen-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.

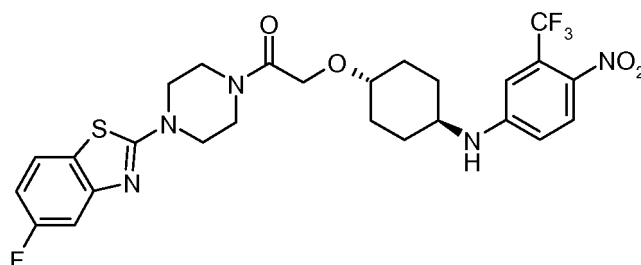
20 [0578] (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 595,00; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01(d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,84(d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68 - 3,52 (kattuvad m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,2 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).



Ühend 236: 1-(4-(5-fluorobenzo[b]tiofeen-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-((4-((4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül)amino)tsükloheksüül)oksü)etanon.

- 5 **[0579]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 581,00; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 5,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,4, 10,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,48 - 3,24 (m, 6H), 2,05 - 1,94 (m, 4H), 1,43 - 1,18 (m, 4H).

10



15

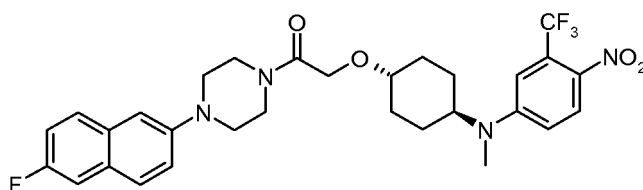
1-[4-(5-fluoro-1,3-benzotiasool-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenü-1]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon (#237).

- 20 **[0580]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 582,05; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01(d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

25

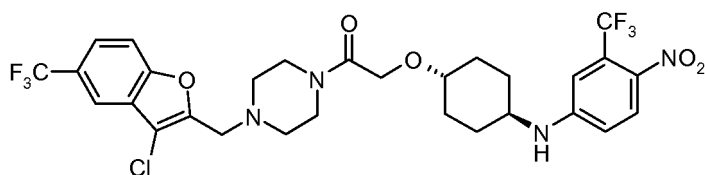
Ühend 247: 1-(4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(metüül(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül)amino)tsükloheksüül)oksü)etanon.

[0581] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,95; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 9H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 - 2,23 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,60 - 1,47 (m, 2H).



Ühend 248: 1-(4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(metüül(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül)amino)tsükloheksüül)etanoon.

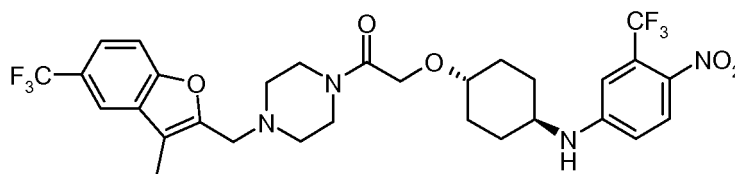
[0582] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,31 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 4H).



Ühend 253: 1-(4-[[3-kloro-5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül] piperasiin-1-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.

[0583] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 663,30; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz,

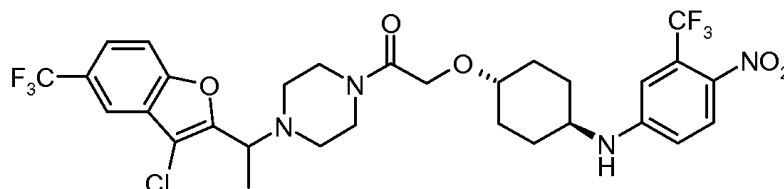
1H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,54 - 1,2 (m, 4H).



5

Ühend 254: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]-1-(4-[1-[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-üül)etaan-1-oon.

10 **[0584]** (ES, m/z): $[M+H]^+$ 643,30; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,07 - 8,02 (kattuvad d, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,42 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 5H).



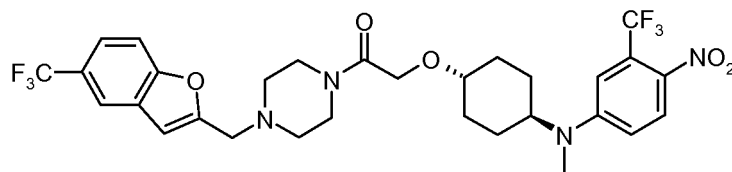
15

Ühend 255: 2-1-(4-[1-[3-kloro-5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-üül)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.

20

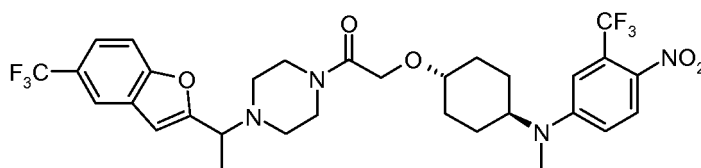
[0585] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 677,10; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,69 (br s, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,00 (br m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,30 (br kattuvad m, 4H).

25



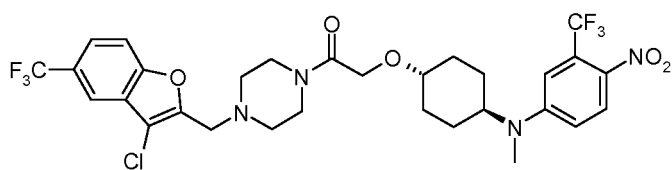
Ühend 256: 2-[[4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]
 oksü]-1-(4-[[5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-
 5 üül)etaan-1-oon.

[0586] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 643,10; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,52
 10 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,41 - 1,29 (m, 2H).



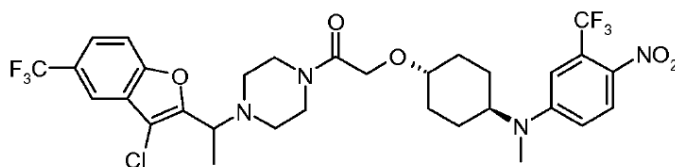
Ühend 257: 2-[[4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]
 15 oksü]-1-(4-[1-[5-(trifluoro-metüül)-1-bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-
 üül)etaan-1-oon.

[0587] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 657,15; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,08
 20 (kattuvad s & d, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,05 (kattuvad s & m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,38 (m, 2H).



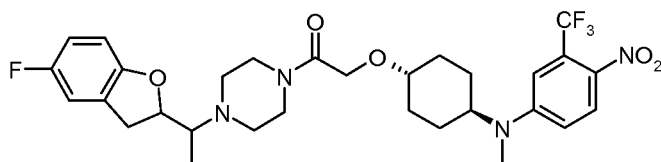
Ühend 258: 1-(4-[[3-kloro-5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül)-2-[[4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül] oksü]etaan-1-oon.

[0588] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 677,25; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 - 1,35 (kattuvad m, 4H).



Ühend 259: 1-(4-[1-[3-kloro-5-(trifluorometüül)-1-bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-üül)-2-[[4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül] oksü]etaan-1-oon.

[0589] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 691,10; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 1,2, 9,0$ Hz, 1H), 7,06 (kattuvad s & d, 2H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,50 (br m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,50 - 1,21 (m, 6H).



Ühendid 262 & 262-10: 1-(4-((S)-1-((R)-5-fluoro-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül)etüül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)

tsükloheksüüloksü) etanoon & 1-(4-((S)-1-((S)-5-fluoro-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül)etüül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)

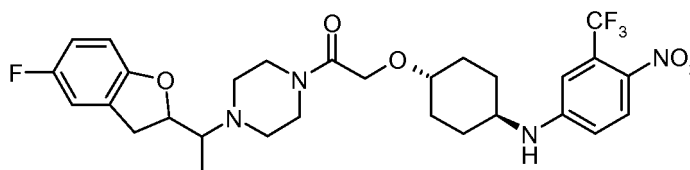
5 **tsükloheksüüloksü)etanoon.**

[0590] (E/S, m/z): [M+H]⁺ 595,10; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,65 (dd, *J* = 4,2, 8,7 Hz, 1H), 4,80 (br m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,50 (kattuvad m, 5H), 3,40 (m, 10 1H), 3,32 - 3,08 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,78 - 2,48 (kattuvad m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 4H), 1,10 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H).

[0591] (ES, m/z): [M+H]⁺ 609,20; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 3,0, 9,3 Hz, 2H), 15 6,63 (m, 1H), 4,80 (br m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,65 - 3,34 (kattuvad m, 6H), 3,14 (nähtub d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,39 (kattuvad m, 4H), 1,12 (d, *J* = Hz, 3H).

[0592] Suhtelised stereokeemilised omistamised on esialgsed.

20



Ühendid 260 & 260-10: 1-(4-((S)-1-((R)-5-fluoro-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül)etüül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsüklo-

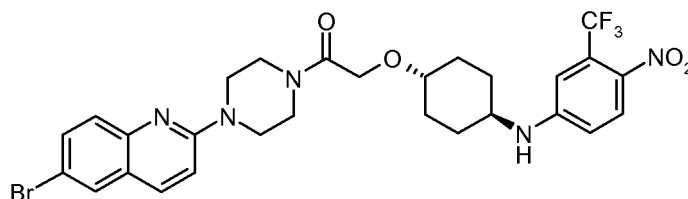
25 **heksüüloksü)etanoon & 1-(4-((S)-1-((S)-5-fluoro-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül)etüül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)**

tsükloheksüüloksü)etanoon.

[0593] (E/S, m/z): $[M+H]^+$ 595,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, $J = 8,4, 9,6$ Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,75 - 3,10 (m, 8H), 2,80 - 2,45 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,10 - 1,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H).

[0594] (E/S, m/z): $[M+H]^+$ 595,10; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,69 - 3,32 (br m, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (br s, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

10 [0595] Suhtelised stereokeemilised omistamised on esialgsed.

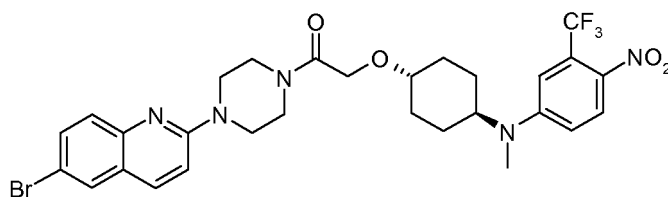


Ühend 266: 2-[[4-[(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüül)amino]tsükloheksüül]oksü]-1-[4-(6-bromokinoolin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

[0596] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 636; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,05 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 9,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 4H), 1,45 - 1,18 (m, 4H).

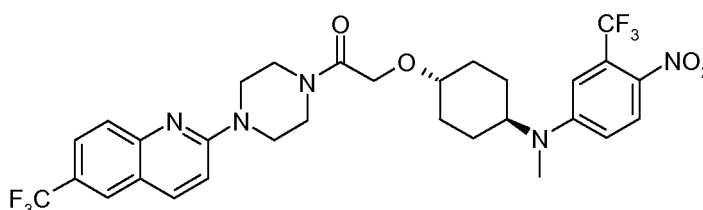
20



Ühend 269: 2-[(4-[metüül-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(6-bromokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0597] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 650; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (dd, $J = 9,2$ Hz, 3,0 Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H).

10

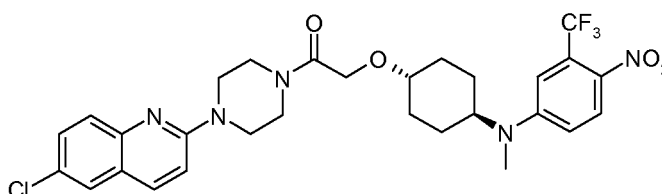


Ühend 245: 2-[[1-(1,4r)-4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül]oksü]-1-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

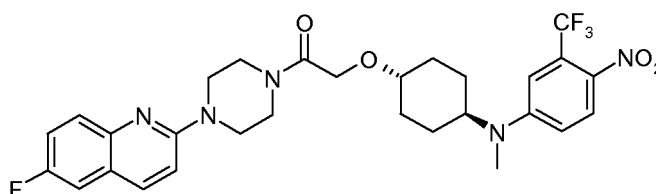
[0598] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 640,35; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (kattuvad m, 5H), 3,77 (m, 4H), 3,49 (br m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,90 1,70 (m, 4Hz, 1,62 1,48 (m, 2H).

20



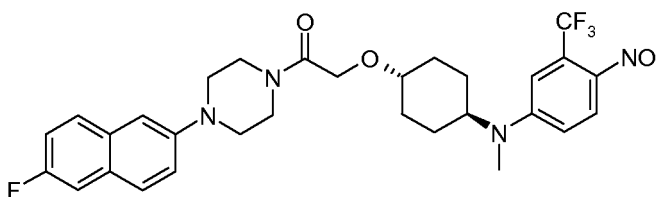
Ühend 246: 1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]-2-[[4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül]oksü]etaan-1-oon.

[0599] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 606,30; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 - 7,35 (kattuvad m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,94 - 3,68 (kattuvad m, 9H), 3,42
5 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,40 (m, 4H).



Ühend 247: 1-(4-(6-fluorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(metüül(4-nitro-3-
10 (trifluorometüül)fenüül)amino)tsükloheksüüloksü)etanoon.

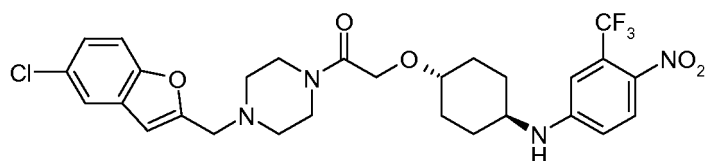
[0600] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,95; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 9H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 - 2,23
15 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,60 - 1,47 (m, 2H).



Ühend 248: 1-(4-(6-fluoronaftaleen-2-üül)piperasiin-1-üül)-2-(4-(metüül(4-nitro-3-
20 (trifluorometüül)fenüül)amino)tsükloheksüüloksü)etanoon.

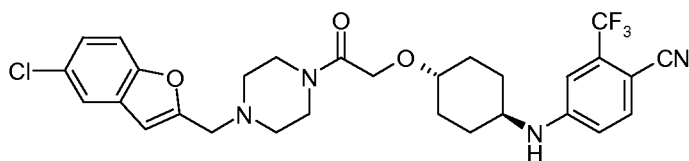
[0601] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,73 (kattuvad m, 2H), 7,41 - 7,21 (kattuvad m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 9,3, 3,0$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (m, 4H),

2,90 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).



- 5 **Ühend 178:** 1-[4-[(5-kloro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-oon.

[0602] (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 594,95; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (m, 10 2H), 4,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,51 - 3,85 (m, 6H), 3,39 - 3,42 (m, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,03 - 2,14 (m, 4H), 1,41 - 1,59 (m, 2H), 1,12 - 1,28 (m, 2H).

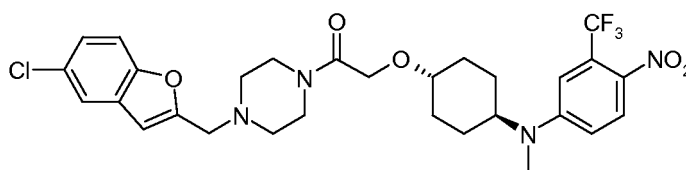


15

- Ühend 274:** 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]1-[4-(5-klorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

20 [0603] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 575; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (s, 2H) 3,49 - 3,26 (m, 6H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 2H).

25

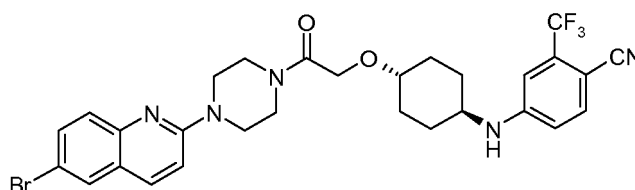


Ühend 275: 2-[(4-[metüül[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-klorobenso-furaan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

5

[0604] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 609; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,53 - 2,40 (m, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 4H), 1,46 - 1,33 (m, 2H).

10

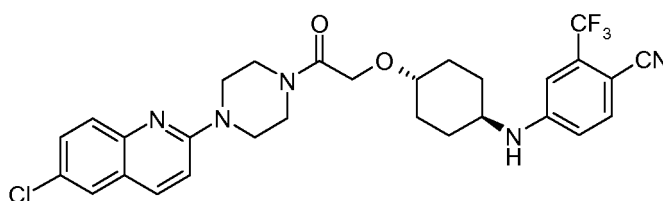


15

Ühend 271: 2-[(4-[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]-1-[4-(6-bromokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0605] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 616; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

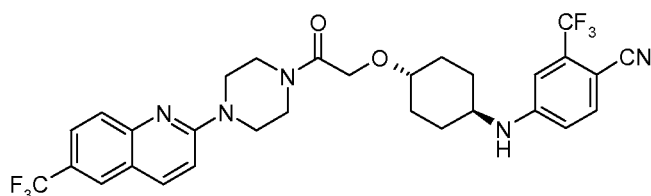
20



25

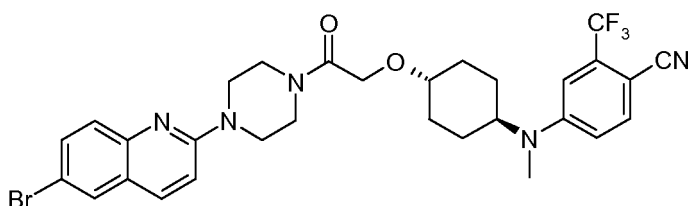
**Ühend 272: 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)ok-
sü]-1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.**

- 5 **[0606]** (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 572; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H),
10 1,28 - 1,16 (m, 2H).



**Ühend 273: 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)ok-
sü]-1-[4-[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.**

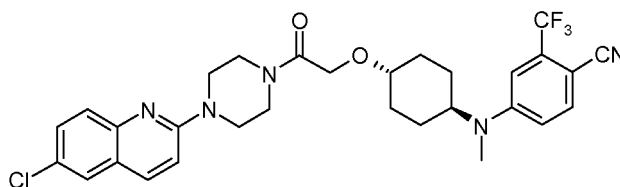
- 15 **[0607]** (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 606; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).



Ühend 281: 2-[(4-[metüül[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]-1-[4-(6-bromokinoliin-2-üül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0608] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 630; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,38 (m, 2H).

10



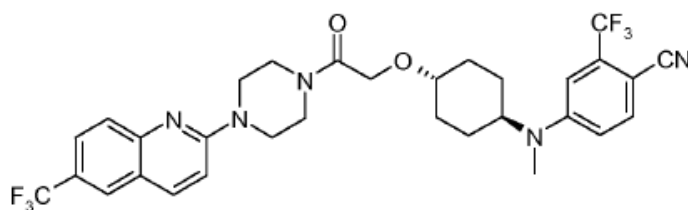
Ühend 282: 2-[(4-[metüül[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(6-klorokinoliin-2-üül)-piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0609] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 586; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,6 - 7,50 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,38 (m, 2H).

20

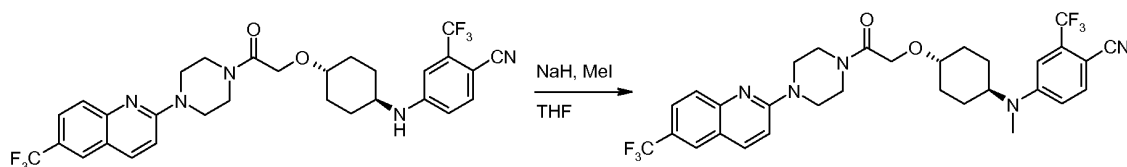
Näide 35: Ühendi 283 valmistamine:

[0610]



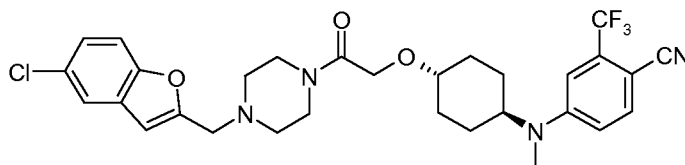
Ühend 283

- 2-[(4-[metüül[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]-1-[4-
[6-(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]-piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valmistamine
5 (#283).

[0611]

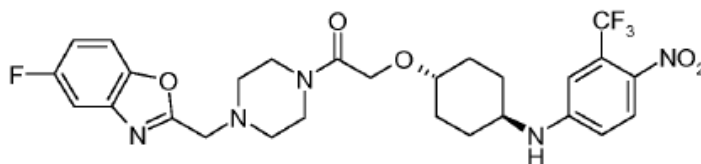
- 10 **[0612]** 2-[(4-[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]-tsükloheksüül)oksü]-1-[4-
[6-(trifluorometüül)kinolin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni (100 mg, 0,16 mmol)
lahusele THF-is (3 ml) lisati naatriumhüdriid (25 mg, 0,63 mmol, 3,9 ekv) ja segu segati
30 minutit. Seejärel segu töödeldi jodometaaniga (100 mg, 0,7 mmol, 4 ekv) ja segati 5
päeva. Saadud segu lahjendati veega (30 ml) ja ekstraheeriti etüülatsetaadiga (30 ml).
15 Orgaaniline kiht eraldati, pesti soolalahusega, kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga,
filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, millest produkt puhastati
kolonnkromatograafiaga silikageelil, elueerides etüülatsetaadi/heptaanidega, et saada 2-
[(4-[metüül[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]-amino]-tsükloheksüül)oksü]-1-[4-[6-
(trifluorometüül)kinoliin-2-üül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon kollase tahkisena (100 mg,
20 98%). (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 620; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,24 (d, $J = 9,3$ Hz,
1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 9,3$ Hz,
1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,94 - 3,76 (m, 5H), 3,63 - 3,57 (m, 4H), 3,41 -
3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m,

2H).



- 5 **Ühend 284:** 2-[(4-[metüül[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino] tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(6-klorobenso-furaan-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

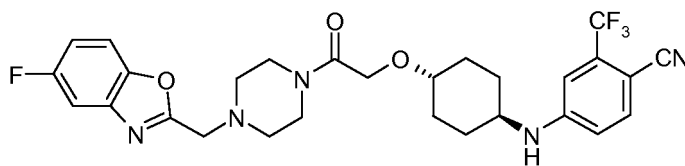
[0613] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 5891H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 - 2,38 (m, 4H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,46 - 1,31 (m, 2H).



Ühend 285

- 15 **Aste 5.** 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-fluorobensoksasool-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-ooni valmistamine (#285).

[0614] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 580; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 4,3$ Hz, 9,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 9,6$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).



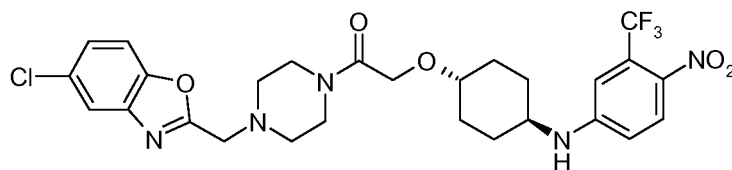
Ühend 286: 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-fluorobensoksasool-2-üül-metüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

5

[0615] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 560; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,77 (dd, $J = 4,3$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 9,0$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,51 - 3,27 (m, 6H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,02 - 1,86

10

(m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).

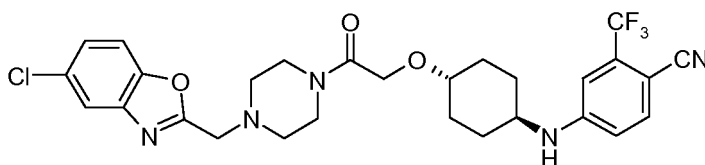


Ühend 287: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-klorobensoksasool-2-üül-metüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

[0616] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 595; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).

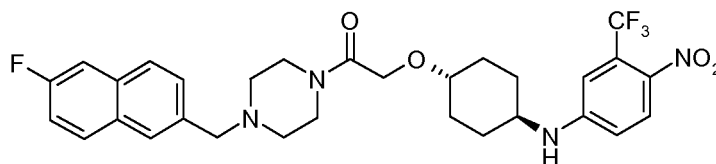
20



Ühend 288: 2-[(4-[[4-tsüano-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-klorobensoksasool-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0617] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 576; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,8 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,50 - 3,26 (m, 6H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).

10

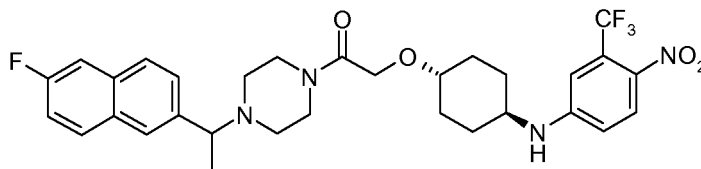


Ühend 297: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(6-fluoronaftaleen-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

[0618] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 589; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,1$ Hz, 5,9 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 10,4$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 5H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,41 - 1,14 (m, 4H).

20

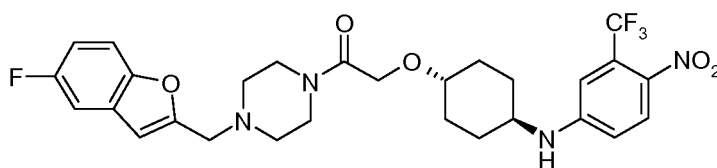


Ühend 298: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-[1-(6-fluoronaftaleen-2-üül)etüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

25

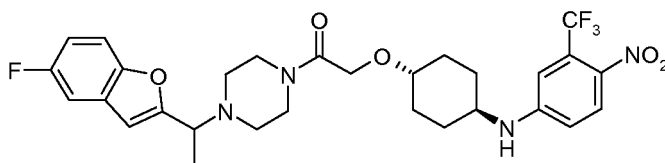
[0619] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 603; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz,

1H), 7,98 (dd, $J = 9,1$ Hz, 5,8 Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 10,4$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,62 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 5H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 2,47 - 2,26 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H),
 5 1,35 - 1,12 (m, 4H).



Ühend 179: 1-[4-[(5-fluoro-1-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[(4-[[4-
 10 nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]etaan-1-oon.

[0620] (ES, m/z): $[M+H]^+$ 579,15; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 3,9$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,7$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H),
 15 4,17 (s, 2H), 4,01 (br s, 4H), 3,11 - 3,37 (kattuvad m, 6H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 1,15 - 1,44 (m, 4H).

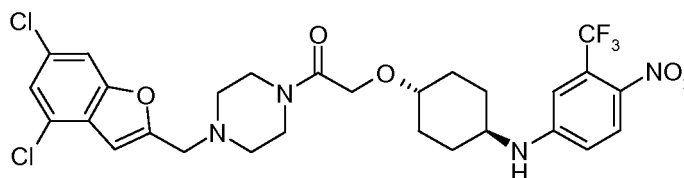


20 **Ühend 304:** 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-
 oksü]1-[4-[1-(5-fluorobensofuraan-2-üül)etüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0621] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 593; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,9$ Hz, 4,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,82
 25 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,48 -

3,35 (m, 5H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,34 - 1,09 (m, 4H).

5

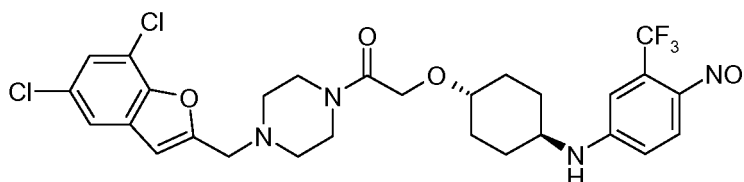


Ühend 318: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(4,6-diklorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

10

[0622] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 629; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

15

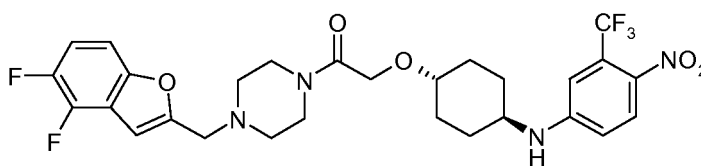


Ühend 319: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5,7-diklorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

20

[0623] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 629; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

25

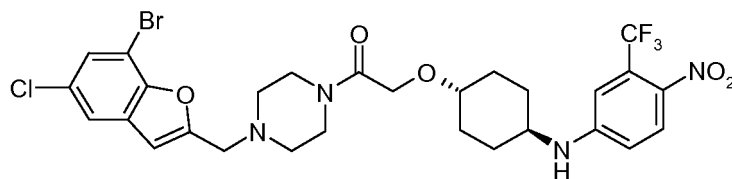


Ühend 320: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(4,5-difluorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

5

[0624] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 597; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

10

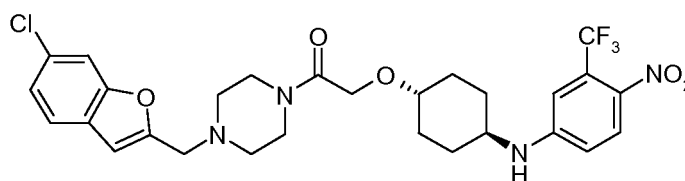


Ühend 321: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-kloro-7-bromobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

15

[0625] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 673; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,38 - 1,13 (m, 4H).

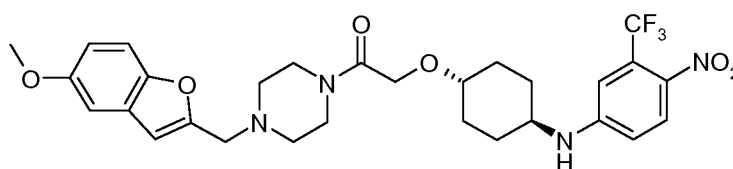
20



25

Ühend 322: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(6-klorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

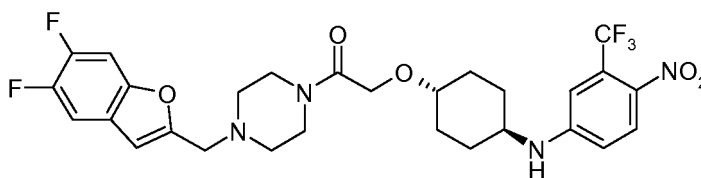
- 5 **[0626]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 595; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,72 (s, 2H) 3,48 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 4H).



10

Ühend 323: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5-metoksübensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

- 15 **[0627]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 591; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,38 - 1,14 (m, 4H).

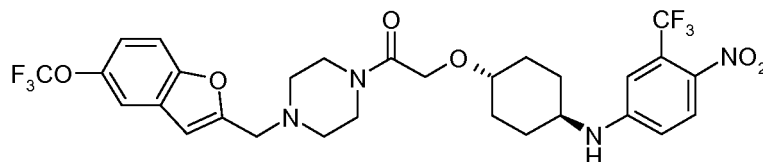


20

Ühend 325: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-(5,6-difluorobensofuraan-2-üülmetüül)piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

- 25 **[0628]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 596; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz,

1H), 7,80 (dd, $J = 10,6$ Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 10,5$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,39 - 1,15 (m, 4H).



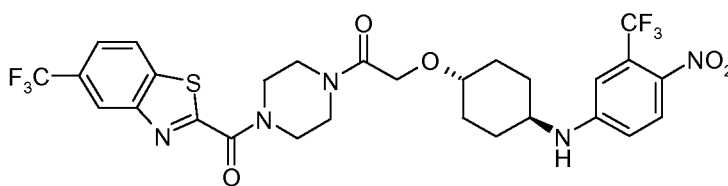
5

Ühend 326: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-[5-(trifluorometoksü)bensofuraan-2-üülmetüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

10

[0629] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 645; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,38 - 1,14 (m, 4H).

15



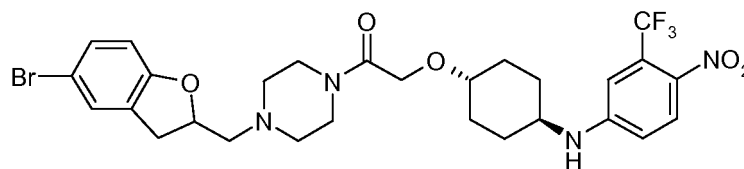
20

Ühend 338: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)-oksü]1-[4-[5-(trifluorometüül)benso-tiasool-2-karbonüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

25

[0630] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 660; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H),

3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,09 - 1,90 (m, 4H), 1,45 - 1,14 (m, 4H).

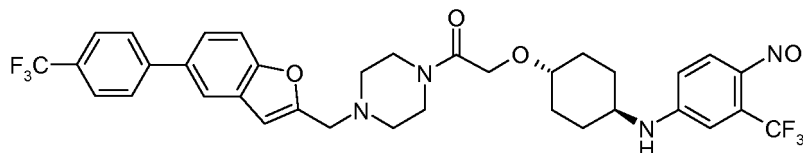


5

Ühend 299: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]-tsükloheksüül)oksü]-1-[4-(5-bromobensofuraan-2-üül-metüül)-piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

[0631] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 641; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37(s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,71(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,04-4,90 (m, 1H) 4,13 (s, 2H), 3,52-3,22 (m, 6H) 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,41 (m, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 4H), 1,42 - 1,16 (m, 4H).

15

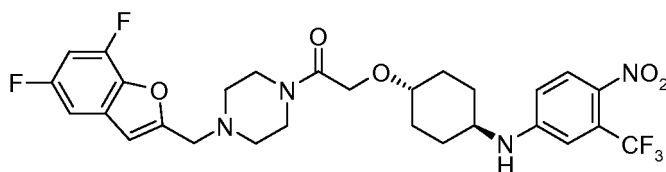


Ühend 380: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüül]amino]tsükloheksüül)oksü]1-[4-[5-[4-(trifluorometüül)fenüül]2,3-dihüdrobensofuraan-2-üülmetüül]piperasiin-1-üül]etaan-1-oon.

20

[0632] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 706; 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,66 - 3,29 (m, 6H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,49 (m, 5H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,59 - 1,20 (m, 7H).

25

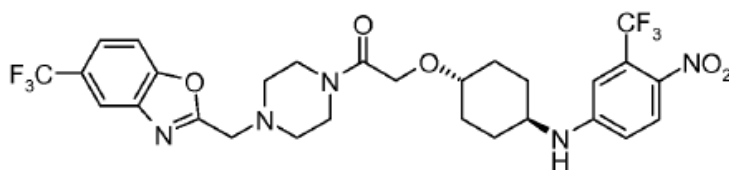


Ühend 375: 1-[4-(5,7-difluoro-benzooxasool-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-2-[4-
5 (4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülöksü]-etanoon.

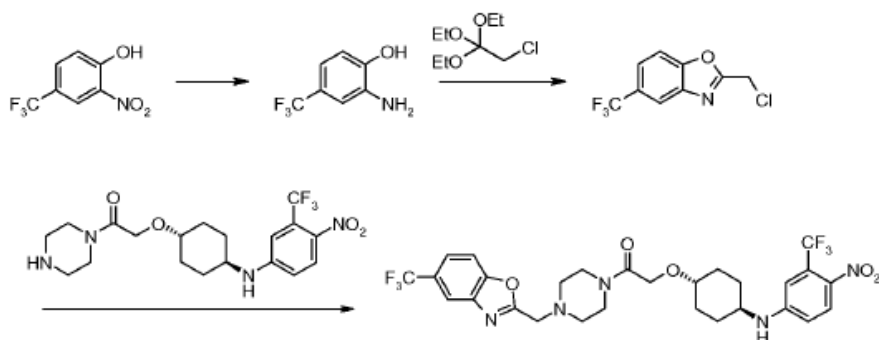
[0633] (Cl, m/z): [M+H]⁺ 597; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,05 (d, *J* = 9,23 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,44, 2,44 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 11,08, 9,81, 2,39 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,98 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 9,27, 2,49 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,44 (br, s., 5H), 2,44 (br, s., 4H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 11,86 Hz, 2H), 1,27 - 1,39 (m, 2H), 1,17 - 1,26 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm -133,63 (dt, *J* = 11,21, 2,97 Hz, 1F) -117,37 - -117,11 (m, 1F) -59,15 (s, 3F).

15 Näide 36: Ühendi 376 valmistamine:

[0634]

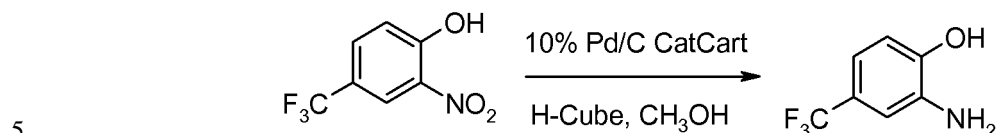


Ühend 376



Aste 1. 2-amino-4-trifluorometüülfenooli valmistamine

[0635]



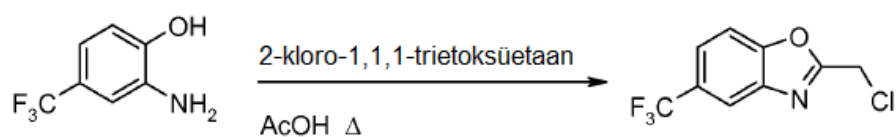
[0636] 2-nitro-4-trifluorometüülfenool (340 μ l, 2,41 mmol) lahustati metanoolis (50 ml) ja töödeldi ümbritseva keskkonna temperatuuril ja rõhul H-Cube's 10%-lise Pd/C katalüsaatorikassetiga. Eluent kontsentreeriti alandatud rõhu all, et saada 2-amino-4-trifluorometüülfenool helepruuni tahkisena (438 mg, 100%). (Cl, m/z): [M+H]⁺ 178, [M-H]⁻ 176; ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H).

10

Aste 2. 2-klorometüül-5-trifluorometüül-bensoksasooli valmistamine

15

[0637]



[0638] 2-amino-4-trifluorometüülfenooli (370 mg, 1,79 mmol) lahusele äädikhappes (7 ml) lisati 2-kloro-1,1,1-trietoksüetaan (410 μ l, 2,15 mmol); lisamise ajal hakkas lahus selgunema. Lahust kuumutati temperatuuril 120 °C (välistemperatuur). Kolme tunni pärast reaktsioonisegu jahutati ja lenduvad ühendid eemaldati alandatud rõhu all. Kromatograafiline puhastamine silikageelil, elueerides heptaanides gradiendiga 0 kuni 10%-lise etüülatsetaadi, andis 2-klorometüül-5-trifluorometüül-bensoksasooli kollase õlina (324 mg, 77%). (Cl, m/z): [M+H]⁺ 236; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,66-

20

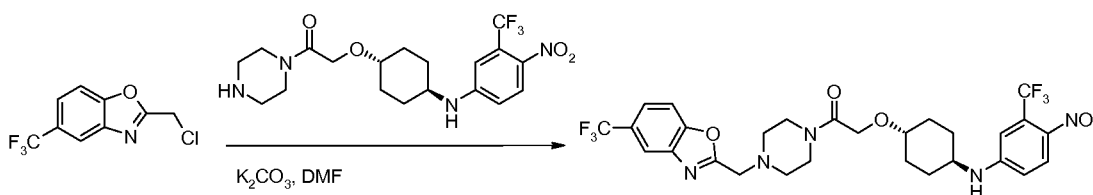
25

7,73 (m, 2H), 4,79 (s, 2H); 19F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -61,26 (s, 3F).

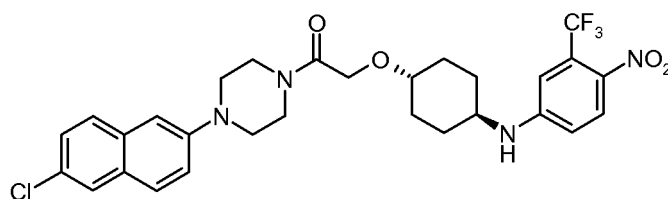
Aste 3. 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensooksasool-2-üülmetüül)-piperasiin-1-üül]-etanooni

5 **valmistamine (#376).**

[0639]



- 10 **[0640]** 2-klorometüül-5-trifluorometüül-bensooksasooli (50 mg, 0,214 mmol), 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-piperasiin-1-üül-etanoonvesinikloriidi (100 mg, 0,214 mmol), kaaliumkarbonaadi (60 mg, 0,428 mmol) ja DMF-i (1 ml) segu kuumutati 100 °C juures kaks tundi enne seda, kui reaktsioonisegu jahutati, lahjendati EtOAc-ga (60 ml), pesti veega (2x40 ml), pesti soolveega (1 x 40 ml), kuivatati naatriumsulfaadiga, filtreeriti ja kontsentreeriti
- 15 alandatur rõhu all oranži jäägiks, mis puhastati kromatograafiliselt silikageelil, elueerides 0 kuni 100% EtOAc gradiendiga heptaanides, et saada 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensooksasool-2-üülmetüül)- piperasiin-1-üül]-etanoon jäiga, oranži tahkisena (69 mg, 51%). (Cl, m/z): [M+H]⁺ 360; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,23 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,57, 1,44 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 9,30, 2,51 Hz, 1H), 3,99 (s, 2 H) 4,12 (s, 2H), 3,45 (br s, 5H), 2,52 - 2,64 (m, 4H), 1,95 - 2,04 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 10,59 Hz, 2H), 1,28 - 1,40 (m, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 2 H); 19F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm -59,45 (s,
- 25 3F) -59,17 (s, 3F).

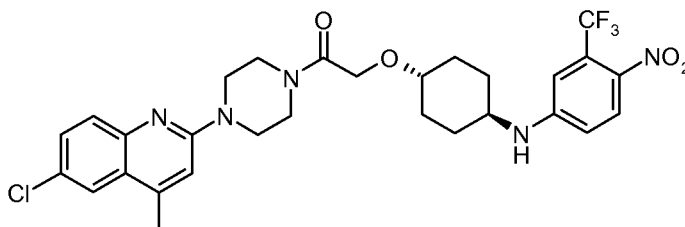


Ühend 233: 1-[4-(6-kloro-2-naftüül)piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheks-oksü]etanoon.

5

[0641] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 591; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 17,5, 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,72 - 3,88 (m, 4H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 3,30 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H), 2,17 (d, $J = 10,2$ Hz, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 2H).

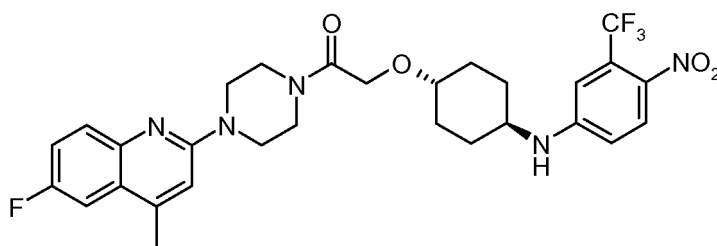
10



15 **1-[4-(6-kloro-4-metüül-2-kinolüül)piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanoon (#270).**

[0642] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 606; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,65 - 3,89 (m, 8H), 4,27 (s, 2H), 3,32 - 3,54 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 10,1$ Hz, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,25 - 1,36 (m, 2H).

20

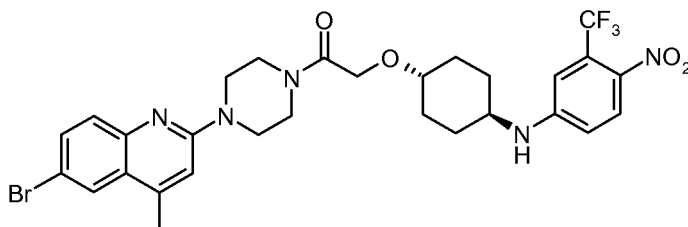


1-[4-(6-fluoro-4-metüül-2-kinolüül)piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanoon (#99).

5

[0643] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 590; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 9,1, 5,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,65 - 3,86 (m, 8H), 3,33 - 3,55 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,10 - 2,25 (m, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 2H).

10

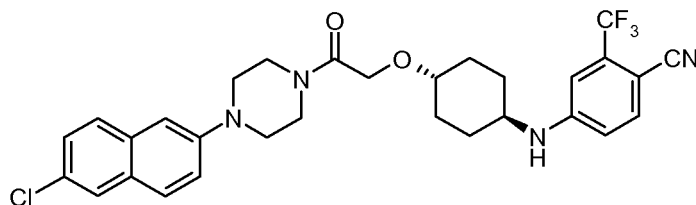


15

Ühend 277: 1-[4-(6-bromo-4-metüül-2-kinolüül)piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanoon.

[0644] (Cl, m/z): $[M+2]^+$ 652; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 6,83 - 6,88 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,67 - 3,89 (m, 8H), 3,34 - 3,54 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 10,3$ Hz, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 2H).

20



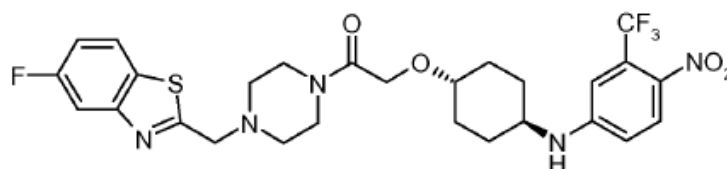
25

Ühend 278: 4-[[4-[2-[4-(6-kloro-2-naftüül)piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü] tsükloheksüül] amino]-2-metüül-bensonitriil.

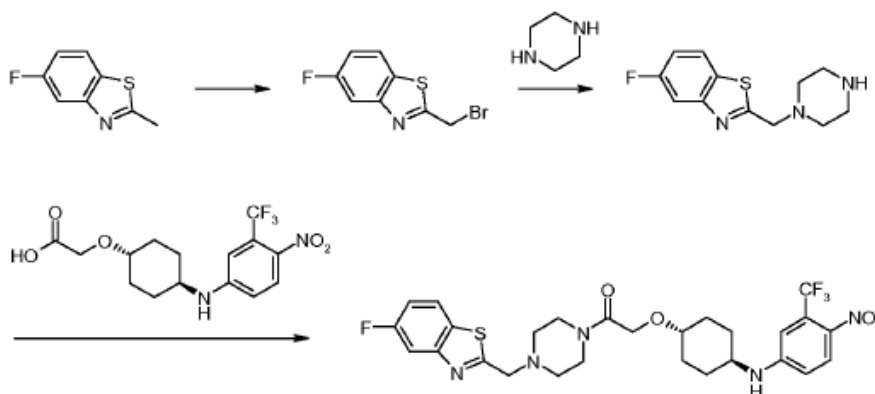
[0645] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 571; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 17,6, 9,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,24 - 4,35 (m, 3H), 3,73 - 3,89 (m, 4H), 3,22 - 3,54 (m, 6H), 2,10 - 2,25 (m, 4H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,21 - 1,35 (m, 2H).

Näide 37: Ühendi 235 valmistamine:

[0646]



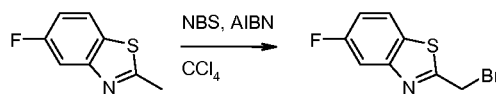
Ühend 235



15

Aste 1. 2-(bromometüül)-5-fluoro-1,3-bensotiasooli valmistamine

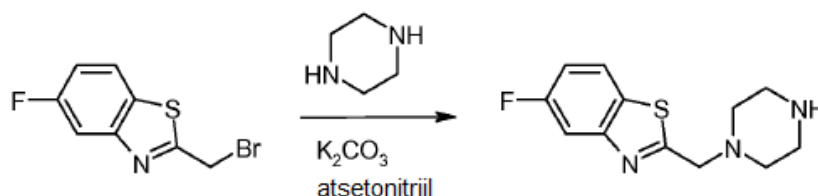
[0647]



[0648] 5-fluoro-2-metüül-1,3-bensotiasooli (500 mg, 2,99 mmol), NBS (600 mg, 3,37
 5 mmol) ja AIBN (125 mg, 0,76 mmol) segu süsiniktetrakloriidis (25 ml) kuumutati
 tagasijooksutemperatuuril segades lämmastiku all 20 tundi. Seejärel lahustati
 kontsentreeriti, saades jäägi, mis puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil,
 kasutades 1%-list etüülatsetaati petrooleetris, et saada 2-(bromometüül)-5-fluoro-1,3-
 bensotiasool kollase tahkisena (150 mg, 20%).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (dd,
 10 $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,80 (s, 2H).

Aste 2. 5-fluoro-2-(piperasiin-1-üülmetüül)-1,3-bensotiasooli valmistamine

[0649]



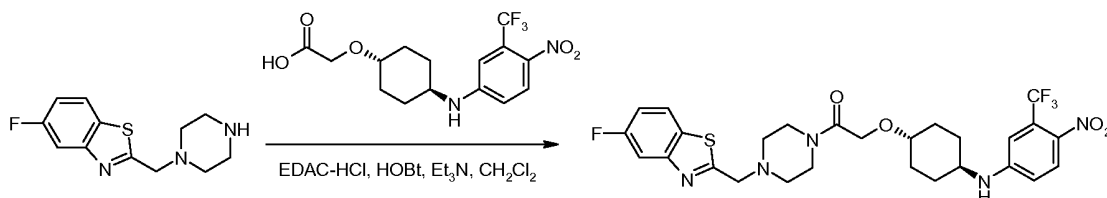
15

[0650] 2-(bromometüül)-5-fluoro-1,3-bensotiasooli (150 mg, 0,61 mmol), kaalium-
 karbonaadi (253 mg, 1,83 mmol) ja piperasiini (263 mg, 3,15 mmol) segu atsetonitriilis
 (30 ml) kuumutati tagasijooksul segades 4,5 tundi ja seejärel kontsentreeriti vaakumis.
 Jääk lahustati diklorometaanis (100 ml), pesti soolalahusega (3 x 50 ml), kuivatati
 20 veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 5-fluoro-2-
 (piperasiin-1-üülmetüül)-1,3-bensotiasool kollase toorainena tahke aine kujul (130 mg).
 (ES, m/z): $[M+H]^+$ 252,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz,
 1H), 7,70 (dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,97 - 2,93 (m,
 4H), 2,64 - 2,63 (m, 4H), 1,98 (s, 1H).

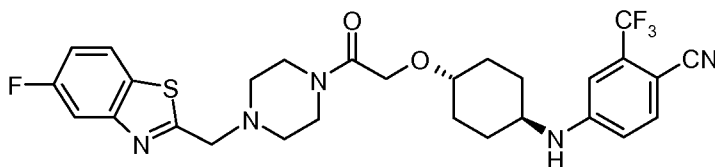
25

Aste 3. 1-(4-((5-fluorobenso[d]tiasool-2-üül)metüül)piperasiin-1-üül)-2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül)etanooni valmistamine (#235).

5 **[0651]**

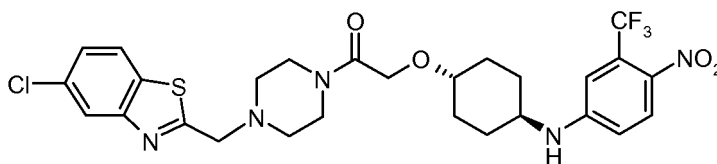


[0652] 5-fluoro-2-(piperasiin-1-üülmetüül)-1,3-bensotiasooli (130 mg, 0,52 mmol), EDAC·HCl (149 mg, 0,78 mmol), HOBT (105 mg, 0,78 mmol) ja trietüülamiini (157 mg, 1,55 mmol) segu diklorometaanis (30 ml) segati toatemperatuuril 1 tund enne 2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül)fenüülamino)tsükloheksüül) äädikhappe (187 mg, 0,52 mmol) lisamist. Pärast üleöö toatemperatuuril segamist lahjendati lahust diklorometaaniga (100 ml), pesti veega (50 ml), kuivatati veevaba naatriumsulfaadiga, filtriti ja kontsentreeriti vaakumis, saades jäägi, mis puhastati HPLC-ga, et saada 1-(4-
 15 (5-fluorobenso[d]tiasool-2-üül)metüül) piperasiin-1-üül)-2-(-4-(4-nitro-3-(trifluorometüül) fenüülamino)tsükloheksüül)etanoon kollase tahkisena (162,0 mg, 53%). (ES, m/z): [M+H]⁺ 596,00; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,47 (s, 2H),
 20 4,20 (s, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 4H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,22 - 3,19 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 4H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H).



Ühend 294: 4-[[4-[2-[4-[(5-fluoro-1,3-bensotiasool-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü] tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül)bensonitriil.

[0653] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 576; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,54 - 3,78 (m, 4H), 3,28 - 3,50 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,29 (m, 2H).

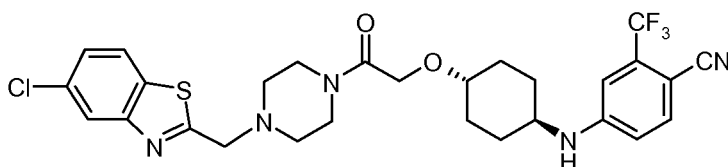


10

Ühend 291: 1-[4-[(5-kloro-1,3-bensotiasool-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanoon.

[0654] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 612; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 - 3,77 (m, 4H), 3,33-3,49 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,14 (d, $J = 11,0$ Hz, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,34 (m, 2H).

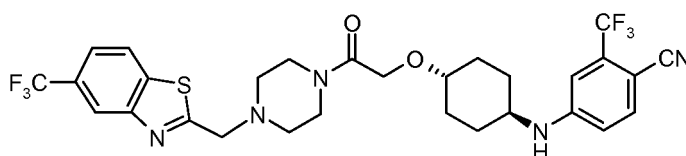
20



Ühend 292: 4-[[4-[2-[4-[(5-kloro-1,3-bensotiasool-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-okso-etoksü]tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül)bensonitriil.

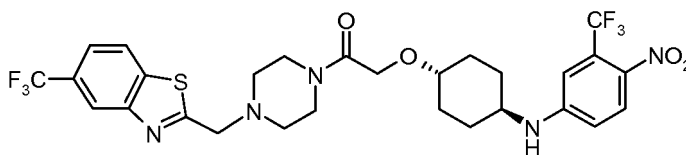
25

[0655] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 592; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,55 - 3,76 (m, 4H), 3,28 - 3,49 (m, 2H), 2,58 - 2,74 (m, 4H), 2,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,18-1,35 (m, 2H).



Ühend 301: 4-[[4-[2-okso-2-[4-[[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül)bensonitriil.

[0656] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 626; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 4H), 3,30 - 3,48 (m, 2H), 2,59 - 2,80 (m, 4H), 2,13 (d, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,38 - 1,54 (m, 2H), 1,22 - 1,32 (m, 2H).

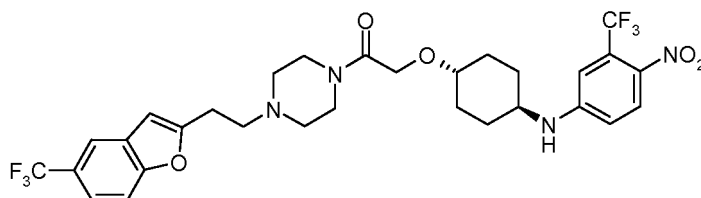


20

Ühend 302: 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]-1-[4-[[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]etanoon.

[0657] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 646; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 4,39 - 4,57 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,59 - 3,80 (m, 4H), 3,33 -

3,50 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,14 (d, $J = 11,0$ Hz, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,30 (m., 2H).

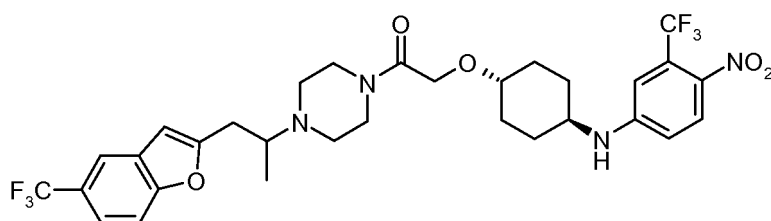


5

Ühend 324: 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]-1-[4-[2-[5-(trifluorometüül)bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-üül]etanoon.

[0658] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 643; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,1$, 2,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,52 - 3,71 (m, 4H), 3,32 - 3,50 (m, 2H), 2,97 - 3,08 (m, 2H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,15 (d, $J = 10,6$ Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2Hz), 1,27 1,34 (m, 2H).

15



Ühend 330: 1-[4-[1-metüül-2-[5-(trifluorometüül)bensofuraan-2-üül]etüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanoon.

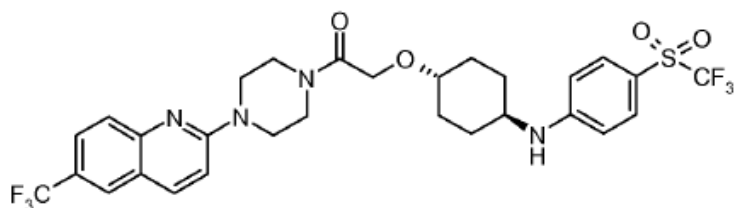
[0659] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 657; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 9,1$, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,04 - 3,09 (m, 1H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 14,9$, 8,2 Hz, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 3H), 2,13 - 2,16 (m, 4H), 1,43 - 1,51 (m,

2H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

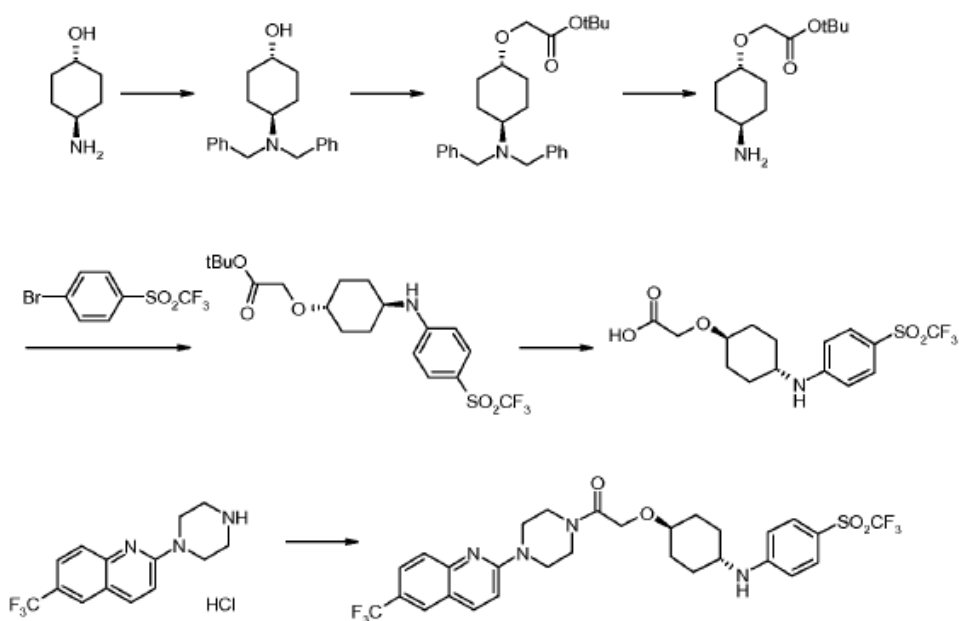
Näide 38: Ühendi 331 valmistamine:

[0660]

5



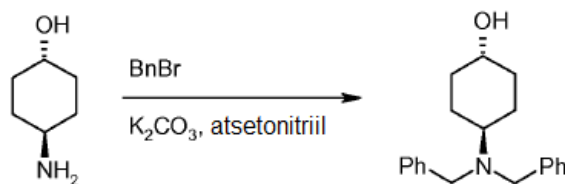
Ühend 331



[0661] **Astmed 1-7.** 2-piperasiin-1-üül-6-(trifluorometüül)kinoliinvesinikkloriidi valmistamist kirjeldatakse ühendi 89 sünteesis, erinevuseks on BOC-piperasiini kasutamine piperasiini asemel.

Aste 8. (trans)-4,4(dibensüülamino)tsükloheksaanoli valmistamine

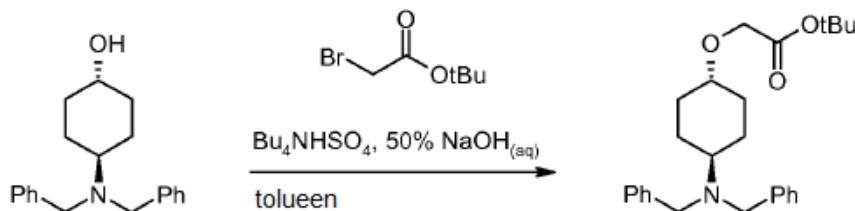
[0662]



- [0663] (*trans*)-4-aminotsükloheksanooli (5 g, 43 mmol, 1 ekv) segatud lahusele 200 ml atsetonitriilis lisati kaaliumkarbonaat (21 g, 152 mmol, 1 ekv) ja bensüülbromiid (10,3 ml, 86,8 mmol, 2 ekv). Segu segati toatemperatuuril 16 tundi ja siis filtriti.
- 5 Filterkook pesti diklorometaaniga ja filtraat kontsentreeriti vaakumis. Toormaterjal lahustati diklorometaaniga, pesti veega ja seejärel küllastunud ammooniumkloriidiga, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti. Toormaterjal puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/heptaane. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada (*trans*)-
- 10 4,4(dibensüülamino) tsükloheksanool valge tahkisena (8,9 g, 70%); (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 296; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 - 7,39 (m, 4H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,58 (br s, 1H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,14 - 1,26 (m, 2H).

15 **Aste 9. *Tert*-butüül 2-[4-(dibensüülamino)tsükloheksoksü]atsetaadi valmistamine**

[0664]

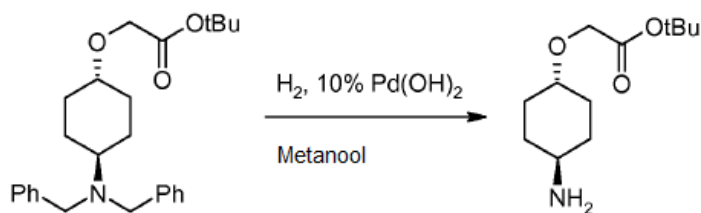


- [0665] (*Trans*)-4,4(dibensüülamino)tsükloheksanool (8 g, 27 mmol, 1 ekv) lahustati
- 20 tolueenis (100 ml) ja segati tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi (0,46 g, 1,35 mmol, 0,05 ekv) ja *tert*-butüülbromoatsetaadiga (6 ml, 40,61 mmol, 1,5 ekv). Tilgutades lisati tilkhaaval naatriumhüdrosiidi lahus (26 ml, 50% vesilahus). Segu segati 3 päeva toatemperatuuril. Pärast faaside eraldamist pesti orgaanilist faasi veega ja küllastunud

naatriumkloriidi lahusega, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti seejärel vaakumis. Saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/heptaane. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada *tert*-butüül-2-[4-(dibensüülamino)tsükloheksoksü]atsetaat (6,2 g, 56%); (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 410; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 - 7,39 (m, 4H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 1,15 - 1,27 (m, 2H).

10 **Aste 10. *Tert*-butüül 2-(4-aminotsükloheksoksü)atsetaadi valmistamine**

[0666]



[0667] *Tert*-butüül 2-[4-(dibensüülamino)tsükloheksoksü]atsetaat (6 g, 15 mmol, 1 ekv) lahustati metanoolis (200 ml) ja pumbati läbi H-Cube® hüdrogeenimismeteraatori, mis sisaldas 10%-list Pd(OH)₂ katalüsaatorikassetti (CatCart), kasutades kogu vesiniku voolu, ümbritseva keskkonna rõhu all 40 °C juures 3 tundi. Lahus eemaldati vaakumis, saades *tert*-butüül 2-(4-aminotsükloheksoksü)atsetaadi (3,3 g, 98%); (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 230; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,99 (s, 2H), 3,31 (tt, $J=10,7, 4,2$ Hz, 1H), 2,71 (tt, $J=10,8, 3,9$ Hz, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,46 - 1,51 (m, 9H), 1,29 - 1,44 (m, 4H), 1,06 - 1,19 (m, 2H).

Aste 11. *Tert*-butüül 2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)aniliin] tsükloheksoksü]atsetaadi valmistamine.

25

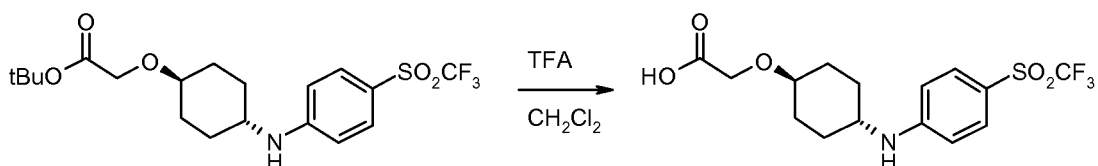
[0668]



[0669] *Tert*-butüül 2-(4-aminotsükloheksoksü)atsetaadi (0,5 g, 1,7 mmol, 1 ekv), 1-bromo-4-(trifluorometüülsulfonüül)benseeni (0,4 g, 1,7 mmol, 1 ekv), tseesiumkarbonaadi (1,4 g, 4,3 mmol, 2,5 ekv) ja BINAP-i (54 mg, 0,08 mmol, 0,05 ekv) lahust 5 tolueenis (15 ml) mullitati lämmastikuga 10 minuti jooksul enne Pd(OAc)₂ (19 mg, 0,08 mmol, 0,05 ekv) lisamist reaktsioonisegusse. Reaktsioonisegust mullitati veel 10 minuti jooksul läbi lämmastikgaasi ja sisu kuumutati 100 °C juures lämmastikuatmosfääris 3 tundi. Segu jahutati toatemperatuurini, lahjendati etüülatsetaadiga, filtreeriti läbi Celite® ja kontsentreeriti. Toormaterjal puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, 10 kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/heptaane. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades *tert*-butüül 2-[4-[4- (trifluorometüülsulfonüül)aniliino]tsükloheksoksü]atsetaadi (0,73 g, 77%); (CI, *m/z*): [M+H]⁺ 438; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,56 - 6,70 (m, 2H), 4,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,32 - 3,49 (m, 2H), 2,07 - 2,25 (m, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 11H), 1,21 - 15 1,35 (m, 2H).

Aste 12. 2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül) aniliin]tsükloheksoksü]äädikhappe trifluoroäädikhappe soola valmistamine.

20 [0670]

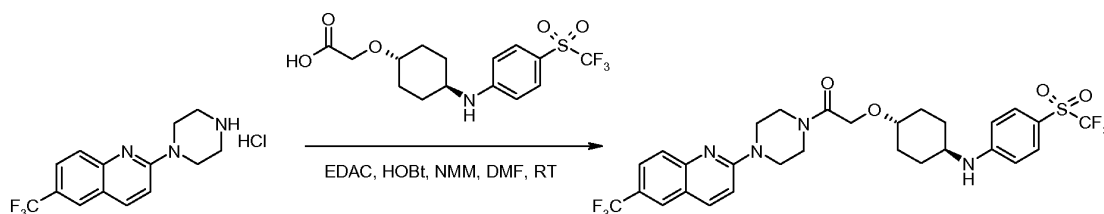


[0671] *Tert*-butüül-2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)aniliino]tsükloheksoksü]atsetaadi (0,7 g, 1,6 mmol, 1 ekv) lahusele trifluoroäädikhappes (3 ml) segati toatemperatuuril 2

tundi. Segu kontsentreeriti vaakumis, et eemaldada trifluoroäädikhappe jääk. Toorprodukt kuivatati öö läbi kõrgvaakumis, et saada 2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)aniliino]tsükloheksoksü]äädikhappe helepruuni siirupina (0,79 g, 100%); (Cl, m/z): [M+H]⁺ 382; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 2H), 2,03 - 2,20 (m, 4H), 1,26 - 1,54 (m, 4H).

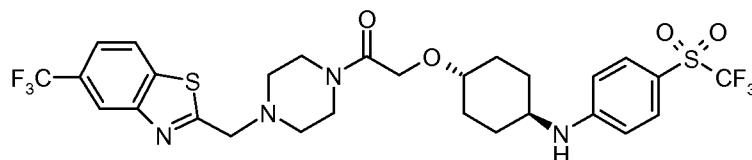
Aste 13. 1-[4-[6-(trifluorometüül)-2-kinolüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)aniliin]tsükloheksoksü]etanooni valmistamine (#331).

10 [0672]



[0673] 2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)aniliino]tsükloheksoksü]äädikhappe (75 mg, 0,19 mmol, 1 ekv) lahusele DMF-s (1 ml) lisati EDAC·HCl (56 mg, 0,29 mmol, 1,5 ekv), HOBT (39 mg, 0,29 mmol, 1,5 ekv), 4-metüülmorfoliin (0,21 ml, 1,96 mmol, 10 ekv) ja 2-piperasiin-1-üül-6-(trifluorometüül)kinoliinvesinikkloriid (62 mg, 0,19 mmol, 1 ekv). Saadud lahust segati üleöö toatemperatuuril ja kontsentreeriti DMF eemaldamiseks vaakumis. Saadud toorainet lahjendati veega, ekstraheeriti etüülatsetaadiga, kuivatati naatriumsulfaadiga ja kontsentreeriti toorprodukti saamiseks. Toormaterjal puhastati kolonnkromatograafiliselt silikageelil, kasutades elueerimiseks etüülatsetaati/dikloro-metaane. Produkti sisaldavad fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti vaakumis, et saada 89 mg 1-[4-[6-(trifluorometüül)-2-kinolüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-(trifluorometüül-sulfonüül) aniliino]tsükloheksoksü] etanoon valge tahkisenä (70%); (Cl, m/z): [M+H]⁺ 645; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 - 7,81 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H),

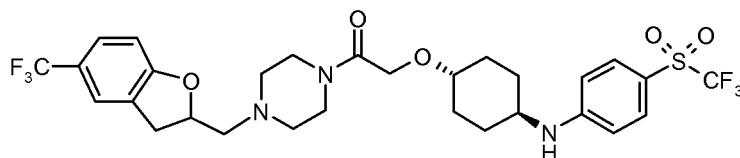
6,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,86 - 3,97 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,69 - 3,76 (m, 2H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 1,26 - 1,35 (m, 2H).



5

Ühend 344: 1-[4-[[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-(trifluorometüül-sulfonüül)anilino]tsükloheksoksü]etanoon.

10 **[0674]** (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 665; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,60 - 6,68 (m, 2H), 4,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,60 - 3,75 (m, 4H), 3,35 - 3,48 (m, 2H), 2,65 - 2,72 (m, 4H), 2,11 - 2,20 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,33 (m, 2H).



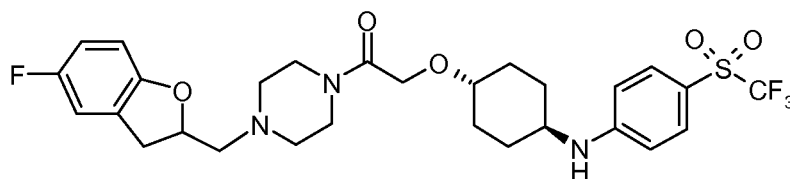
15

Ühend 378: 1-[4-[[5-(trifluorometüül)-2,3-dihüdrobensofuraan-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)anilino]tsükloheksoksü]etanoon.

20

[0675] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 650; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 2H), 4,95 - 5,11 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,52 - 3,69 (m, 4H), 3,24 - 3,45 (m, 3H), 3,00 (dd, $J = 15,8, 7,7$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 13,6, 7,5$ Hz, 1H), 2,51 - 2,67 (m, 5H), 2,12 (m, 4H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,23 - 1,31 (m, 2H).

25

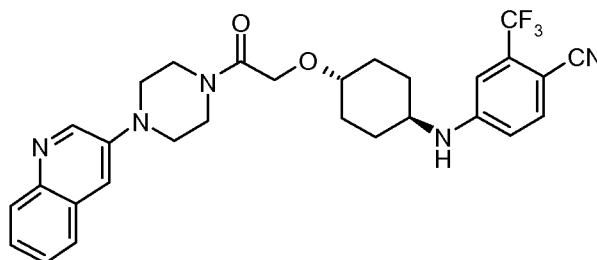


5

Ühend 379: 1-[4-[(5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-(trifluorometüülsulfonüül)anilino]tsükloheksoksü]etanoon.

[0676] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 600; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,88 (dd, $J = 7,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,76 - 6,83 (m, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 2H), 4,92 - 5,04 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,54 - 3,71 (m, 4H), 3,34 - 3,49 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 15,8, 9,1$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 15,6, 8,1$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 13,5, 7,6$ Hz, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 5H), 2,09 - 2,21 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,34 (m, 2H).

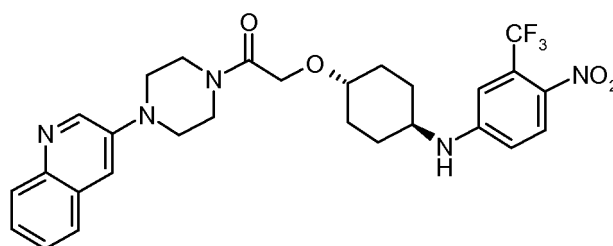
15



20

Ühend 335: 4-[4-[2-okso-2-[4-(3-kinolüül)piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]amino]-2-(trifluorometüül)bensoonitriil.

[0677] (Cl, m/z): $[M+H]^+$ 538; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,46 - 7,61 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 - 3,92 (m, 4H), 3,27 - 3,49 (m, 6H), 2,08 - 2,22 (m, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,26 - 1,34 (m, 2H).

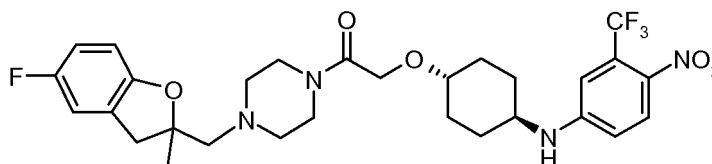


Ühend 336: 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)anilino]tsükloheksoksü]-1-[4-(3-kinolüül)piperasiin-1-üül]etanoon.

5

[0678] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 558; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,60(m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 - 3,92 (m, 4H), 3,37 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,10 - 2,24 (m, 4H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 1,27 - 1,35 (m, 2H).

10



Ühend 377: 1-[4-[(5-fluoro-2-metüül-3H-bensofuraan-2-üül)metüül]piperasiin-1-üül]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometüül)anilino]tsükloheksoksü]etanoon.

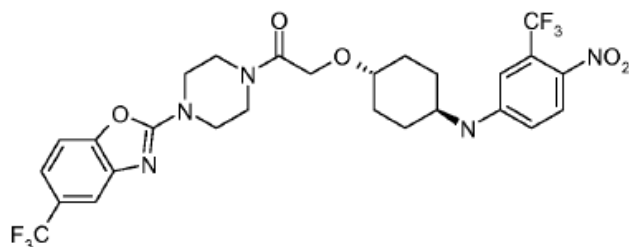
15

[0679] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 595; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 6,78 (td, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,55 - 6,66 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,32 - 3,61 (m, 6H), 3,26 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,68 (m, 6H), 2,13 (d, *J* = 10,6 Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 5H), 1,25 - 1,33 (m, 2H).

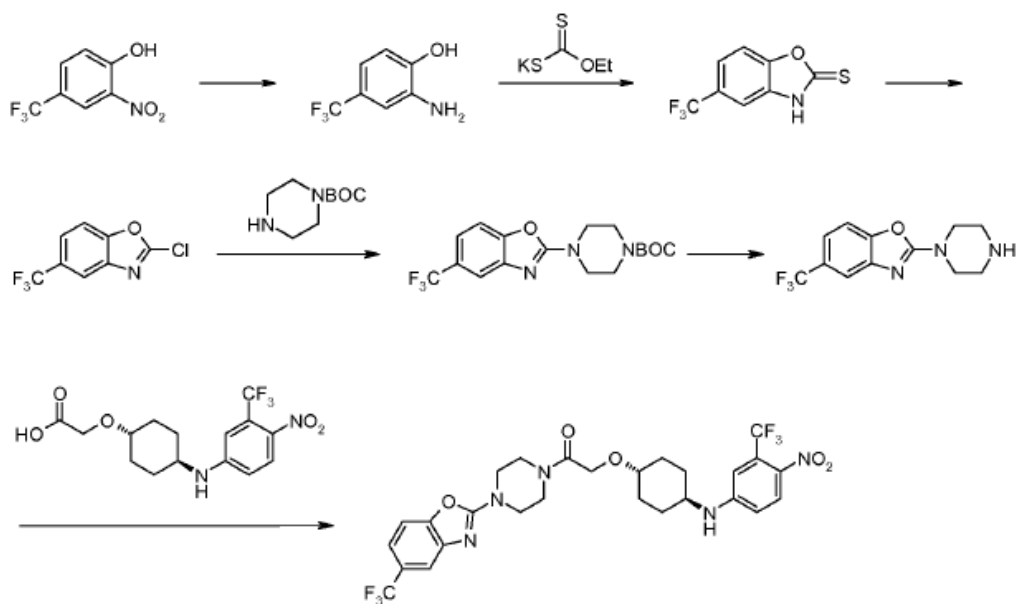
20

Näide 39: Ühendi 400 valmistamine:

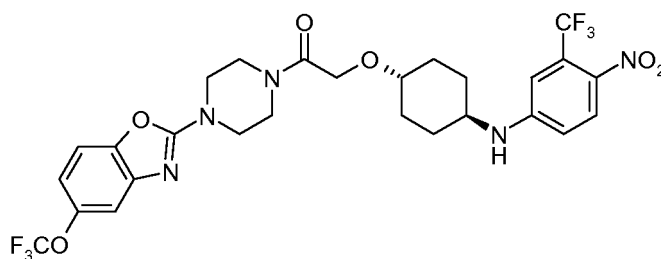
[0680]



Ühend 400

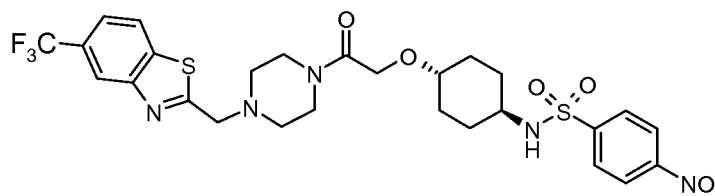


- 5 [0681] **2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüülüksü]-1-[4-(5-trifluorometüül-bensooksasool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanoon:** (Cl, m/z): [M+H]⁺ 616; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,57-3,74 (m, 8H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H),
- 10 2,04 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,96 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -59,45 (s, 3H), -59,15 (s, 3H).



[0682] 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometüül-fenüülamino)-tsükloheksüüloksü]-1-[4-(5-trifluorometoksü-bensooksaool-2-üül)-piperasiin-1-üül]-etanoon: (Cl, m/z): [M+H]⁺ 632; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,6$, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 9,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,56-3,72 (m, 8H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,04 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -59,15 (s, 3H), -57,15 (s, 3H).

10

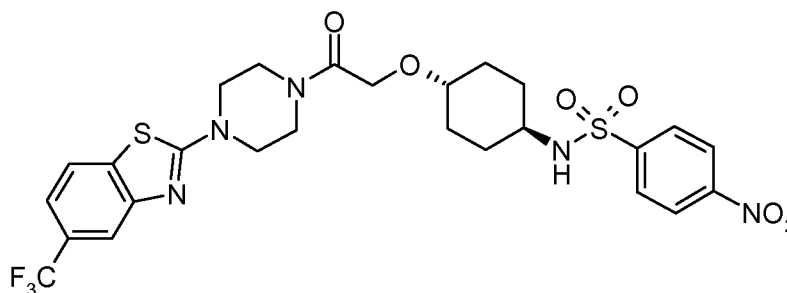


4-nitro-*N*-[4-[2-okso-2-[4-[[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]benzenesulfonamide (#403).

15

[0683] (Cl, m/z): [M+H]⁺ 642; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 - 8,42 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,4$, 1,4 Hz, 1 H), 4,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 2H), 3,17 - 3,37 (m, 2 H), 2,50 - 2,76 (m, 4 H), 1,86 - 2,03 (m, 4 H), 1,18 - 1,37 (m, 4 H).

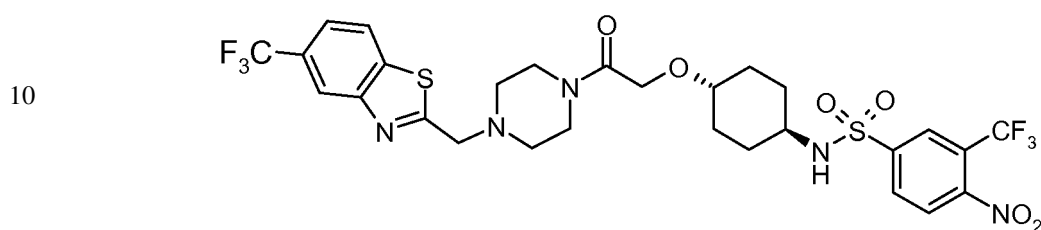
20



25

Ühend 402: 4-nitro-N-[4-[2-okso-2-[4-[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]benseensulfoonamiid.

[0684] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 628; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 - 8,47 (m, 2 H), 7,98 - 8,11 (m, 4 H), 7,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,50 - 3,69 (m, 8 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 1 H), 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 2 H), 1,10 - 1,27 (m, 4 H).

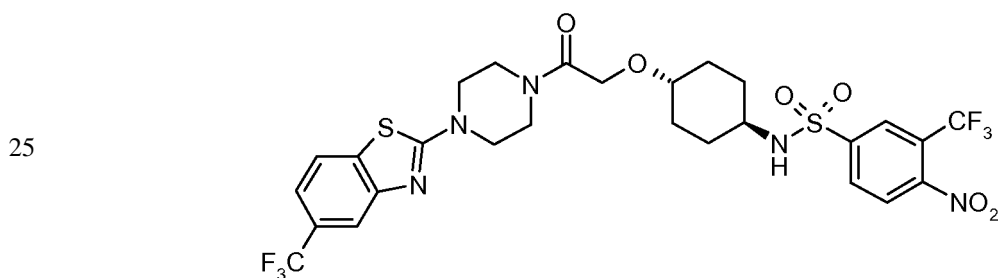


Ühend 405: 4-nitro-N-[4-[2-okso-2-[4-[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]metüül]piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]-3-(trifluorometüül) benseensulfoonamiid.

15

[0685] (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 710; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H), 8,21 - 8,25 (m, 2 H), 8,00 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,55 - 3,73 (m, 4 H), 3,21 - 3,38 (m, 2 H), 2,66 (br s, 4 H), 1,87 - 2,07 (m, 4 H), 1,21 - 1,41 (m, 4 H).

20



Ühend 404: 4-nitro-N-[4-[2-okso-2-[4-[5-(trifluorometüül)-1,3-bensotiasool-2-üül]piperasiin-1-üül]etoksü]tsükloheksüül]-3-(trifluorometüül) benseensulfoonamiid.

5 **[0686]** (Cl, *m/z*): [M+H]⁺ 696; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,31 - 8,42 (m, 3 H), 8,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,52 - 3,68 (m, 8 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 1,17 - 1,26 (m, 4 H).

10 Bioloogilise aktiivsuse näited

MEETOD A: Sõelumismeetod ühendite *Haemonchus contortus*'e aktiivsuse testimiseks

[0687] Kakskümmend L1 *Haemonchus contortus*'e vastset lisati mikrotiiterplaadi
15 kannudesse, mis sisaldasid söötmekeskonda ja testühendit DMSO-s. Analüüs viidi läbi
4 päeva jooksul, et teha kindlaks vastsete arengu ulatus. Ainult DMSO-ga
kokkupuutuvad vastsed toimisid kontrollidena. Ühendid numbritega 13, 14, 16, 17, 18,
24, 68, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 97,
98, 99, 100, 103, 131, 172, 173, 174, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187,
20 188, 189, 191, 194, 216, 217, 218, 219, 220, 222, 223, 225, 226, 227, 232, 233, 234,
235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254,
255, 256, 257, 258, 260, 260-10, 261, 262, 262-10, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269,
270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 287, 288,
289, 290, 291, 292, 293, 294, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 307, 308,
25 309, 310, 311, 312, 313, 315, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327,
328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 338, 342, 343, 344, 357, 358, 364, 365,
370, 371, 372, 373, 374, 375, 377, 381, 399, 400 ja 401 andsid vähemalt 90%
motiilsuse pärssimise testitavas kontsentratsioonis alla või võrdselt 5 ppm-ga
mõõdetuna 4.-nda päeva ajapunktis.

MEETOD B: Sõelumismeetod ühendite aktiivsuse kontrollimiseks *Haemonchus contortus* anthelmint-resistensete isolaatide vastu.

5 **[0688]** Meetodis A kirjeldatud tingimusi kasutati *H. contortus* isolaadi vastu, mis on osutunud funktsionaalselt resistentseks anthelmintide bensimidasooli klassi suhtes (nt 127-kordne resistentsus tiabendasoolile). Analooge 14, 16, 17, 24, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 88, 89, 90, 97, 99, 178, 179, 180, 183, 185, 187, 188, 191, 217, 219, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 245, 246, 247, 248, 260, 260-10, 261, 262, 262-10, 265, 266, 269, 270, 10 271, 272, 273, 278, 279, 281, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 293, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 307, 310, 311, 320, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 335, 342, 343, 344, 357, 358, 364, 365 ja 370 hinnati ning leiti, et need on sarnase efektiivsusega, mida täheldati *H. contortus*'e metsiktüüpi tüve suhtes.

15 MEETOD C: Sõelumismeetod ühendite aktiivsuse kontrollimiseks *Cooperia oncophora* *in vitro* vastu.

[0689] Kakskümmend L1 *Cooperia oncophora* vastset lisati mikrotiiterplaadi kannudesse, mis sisaldasid söötmekeskkonda ja testühendit DMSO-s. Analüüs viidi läbi 20 4 päeva jooksul, et teha kindlaks vastsete arengu ulatus. Ainult DMSO-ga kokkupuutuvad vastsed toimisid kontrollidena. Ühendid 76, 77, 78, 89, 90, 97, 99, 178, 180, 183, 234, 235, 237, 245, 246, 260, 261, 262, 266, 269, 270, 271, 272, 273, 278 , 281, 282, 283, 289, 290, 291, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 307, 310, 320, 325, 326, 328, 331, 342, 343, 344 andsid vähemalt 90% motiilsuse pärssimise testitavas 25 kontsentratsioonis alla 5 ppm mõõdetuna 4.-nda päeva ajapunktis.

MEETOD D: Meetod ühendite aktiivsuse kontrollimiseks *Haemonchus contortus* *in vivo* vastu Mongoolia lindudel (*Meriones unguiculatus*).

[0690] Immunosuppressiooniga vähemalt viie nädala vanused Mongoolia linnud nakatati kunstlikult *Haemonchus contortus*'e kolmanda staadiumi vastsetega. Kuus päeva pärast nakatamist raviti linde suukaudse sondiga testitavate ühenditega, mis olid lahustatud DMSO/maisiõli segus, annustes 30 mg/kg. Ainult platseeboga
5 (DMSO/maisiõli kandja) ravitud linnud olid kontrollideks. 9.-ndal päeval (3 päeva pärast ravi) linnud eutaniseeriti ja lahati parasiitide taastamiseks maos.

Efektiivsus arvutati kui usside arvu keskmine protsentuaalne vähenemine igas katserühmas, võrreldes kontrollrühma usside keskmise arvuga. Ühendite numbrid 235,
10 272, 278, 325 ja 327 tingisid 70-90% -lise molluskite nakatumise vähenemise Mongoolia linnudes, mida töödeldi suukaudse sondiga 30 mg / kg katseainega. Ühendite numbrid 77, 78, 89, 180, 245, 261, 273, 283, 302 ja 342 tingisid munakollastest linnudest pärineva nematoodide nakatumise vähenemise > 90% võrra suukaudse sondiga katsetatava tootega annuses 30 mg / kg .

15

MEETOD E: Meetod ühendidi aktiivsuse testimiseks *Trichostrongylus colubriformis*'i vastu in vivo Mongoolia merilestes (*Meriones unguiculatus*). Immunosupressiooni inhibeerisid vähemalt viie nädala vanused Mongoolia linnud kunstlikult nakatunud *Trichostrongylus colubriformis*'e kolmanda staadi vastsetega. Kuus päeva pärast
20 nakatamist töödeldi linde suukaudse sunniiviisiliselt testühendusega, mis oli lahustatud DMSO / maisiõli segus 30 mg / kg annustes. Juhud, mida raviti ainult platseeboga (DMSO / maisiõli kandja), olid kontrollid. 9. päeval (3 päeva pärast ravi) purustatud linnud eutaniseeriti ja lahutati parasiitide taastamiseks maos. Efektiivsus arvutati kui usside arvu keskmine protsentuaalne vähenemine igas katserühmas võrreldes
25 kontrollrühma usside keskmise arvuga. Selles meetodis saavutatakse nematoodide invasiooni vähenemine ühendiga valemiga (I), eriti alates tabel 1. Ühendite arvud 77 ja 89 tingisid 60-80% -lise vähenemise nematoodide nakatumisest Mongoolia linnudes, mida raviti suukaudselt sunniiviisiliselt 30 mg / kg katseainega. Täpsemalt, ühendite numbrid 78, 302 ja 342 näitasid, et mittemudoidi nakatumise vähenemine > 80% võrra

Mongoolia linnudes, mida töödeldi suukaudselt sunniviisiliselt 30 mg / kg uuritava preparaadiga.

METHOD F: Sõelumismeetod ühendite *Dirofilaria immitis*-e mikrofilaaria vastase
5 aktiivsuse testimiseks

[0691] *Dirofilaria immitis*'e mikrofilaaria lisati mikrotiiterplaadi kannudesse, mis sisaldasid puhverlahust ja testitavat ühendit DMSO-s. Mikrofilaaria ellujäämist hinnati 24 tunni möödudes. Üksnes DMSO toimele alluategitud mikrofilariat kasutati
10 kontrollina. Leiti, et ühendite 15, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 87, 88, 89, 93, 94, 95, 96, 98, 100, 103, 104, 114, 160, 161, 182, 188, 189, 230, 231, 232, 257, 269, 277, 279, 284, 287, 294 ja 304 EC₅₀ väärtused olid väiksemad, kui 5 ppm. Ühendite 13, 14, 17, 18, 19, 20, 24, 81, 92, 97, 99, 101, 102, 172, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 186, 187, 192, 193, 194, 195, 210, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 236, 242,
15 245, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 254, 255, 256, 258, 260, 262, 263, 265, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 278, 290, 292, 297, 298 ja 260-10 EC₅₀ väärtused taastusid allpool 1 ppm ja ühendite 90, 185, 222, 223, 234, 237, 248, 253, 261, 266, 299, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 310 ja 262-10 EC₅₀ väärtused taastusid allpool 0,1 ppm,

20 METHOD D: Ühendite permeaablus

[0692] Ühendite gastrointestinaaltrakti epiteelikudet läbiv permeaablus on suukaudselt manustatud ühendite imendumist ja süsteemse saadavust oluline piirav tegur. Uute keemiliste üksuste (NCE-de) permeaabluse karakteristikute hindamiseks kasutati *in vitro* mudelit, kasutades seejuures Caco-2/TC7 rakke. Suukaudselt manustatud ühendite korral sõltub nende imendumine neile omasest soolestiku epiteelikoest läbimineku permeaablusest ja sellest, kas aktiivne aine on sissevõtu või heitmete transportimise substraat või inhibiitor.

[0693] Permeaabluse uuringud viidi läbi standardsetel tingimustel apikaalsest

basilateraalses suunas (A→B) pH gradiendi ja BSA gradiendiga (standardne apikaalne keskkond (0,5% BSA, pH = 6,5) / standardne basaalne keskkond (5% BSA, pH = 7,4)); tingimused, mis peegeldavad kõige paremini *in vivo* olukorda. Proovid deprotoniseeriti 400 µl atsetonitriili 200 µl proovile lisamise teel, millele järgnes 20-minutiline 1730g-
 5 ga tsentrifugeerimine. Ühendi lahustamine: tüvilahuste HBSS-is lahustamisega (alustades 10 mM-ga DMSO-s) lõppkontsentratsiooniga 20 µM ühendi lahused. DMSO lõppkontsentratsioon seati 1 % juurde. Analüüsitingimused: tsentrifugeerimisega saadud supernatandid analüüsiti LC/MS/MS-ga, kasutades pöördfaasi kolonni ja liikuv faasi jaotati kiirusega 0,3 ml /minutis gradiendiga: vesi(A) ja atsetonitriil (B) (Mõlemad koos
 10 0,1 % sipelg-happega).

[0694] Standardsete ühendite permeaabluse andmed CACO-2/TC7 *in vitro* permeaabluse mudelis on toodud tabelis 9. Iga katsetulemus (n) esindab katse kohta 3 filtreerimise keskväärtust.

15 Tabel 9. CACO-2/TC7 mudelis mõõdetud permeaablus

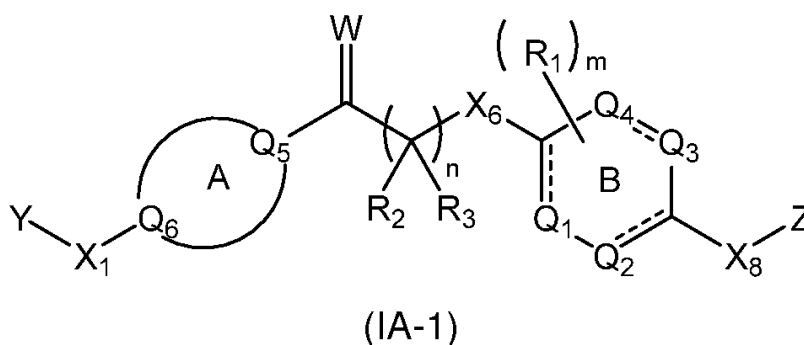
Ühendi nr	Permeaablus /A-B) [$\times 10^{-7}$ cm/s]
335	150
235	138
235	138
80	121
285	120
334	119
323	119
287	110
301	99
24	97
274	92

325	90
304	90
306	90
292	83
294	82
261	82
333	81
254	80
322	79
336	79
221	75
328	72
82	71
327	69
320	68
332	65
291	62
297	57
329	56
187	55
256	54
84	53
222	50
178	49
234	40
CC-1	25

[0695] Võrreldes tuntud ühendiga CC-1 (kirjeldatud leiutises WO2009/077527) olid sooletiku raku mudelis leiutise ühendid 234, 178 ja 222 50-100 % suurema permeaablusega, ühendid 84, 256, 187, 329, 297, 291, 332, 320, 327, 82, 328 ja 221 olid 100-200 % suurema permeaablusega, ühendid 336, 322, 254, 333, 261, 294, 292, 306, 304, 325, 274, 24 ja 301 olid 200-300 % suurema permeaablusega ja ühendid 287, 323, 334, 285, 80, 235 ja 335 olid rohkem, kui 300 % suurema permeaablusega.

Patendinoõudlus

1. Anthelmintne ühend valemiga (IA-1)



5

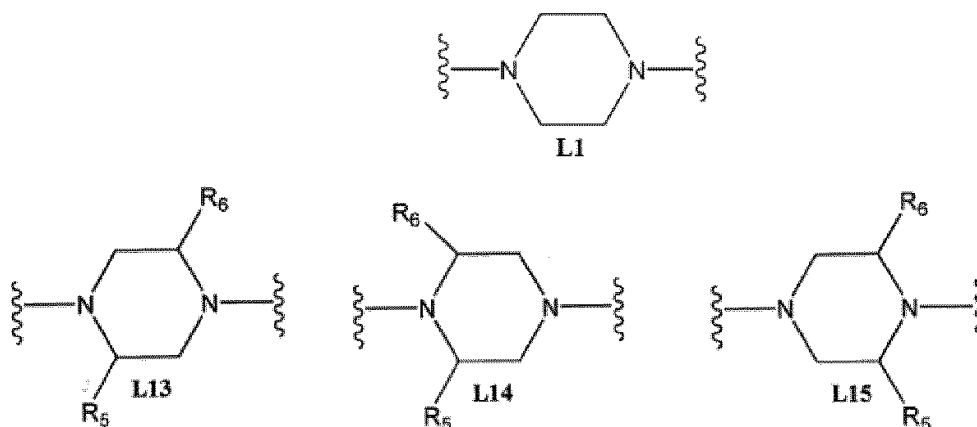
kus:

Y on naftüül, bensofuranüül, dihidrobensofuranüül, kinolinüül, isokinolinüül, tetrahüdrokuinolinüül, tetrahüdrisookinolinüül, indolüül, isoindolüül, bensotiofenüül, bensimidazolüül või besotiasolüül, mis igaüks on asendatud valikuliselt ühe või mitme

10 kloro, fluoro, bromo CF_3 , OCF_3 , SCF_3 või SF_5 -ga;

Z on fenüül, mis on asendatud valikuliselt tsüano, nitro, CF_3 , SF_5 , S(O)C_{1-3} alküüli, $\text{S(O)}_2\text{-C}_{1-3}$ alküüli, S(O)C_{1-3} haloalküüli või $\text{S(O)}_2\text{C}_{1-3}$ haloalküüliga;

Ring A on üks L1, L13, L14 või L15 hulgast:



15 Ring B on trans-tsükloheksüleen;

W on O;

X_1 on side või $-\text{CH}_2-$;

X_6 on $-\text{O}-$;

X_8 on side, $-(CH_2)_n-$, $-O-$ või $-NH-$, kus CH_2 ja $.NH-$ on asendatud valikuliselt ühe või kahe asendajaga, mis on valitud halogeeni, C_{1-3} alküüli ja C_{1-3} haloalküüli hulgast;

R_2 ja R_3 on H;

R_5 ja R_6 on kumbki valitud sõltumatult vesiniku, C_{1-3} alküüli ja C_{1-3} haloalküüli hulgast;

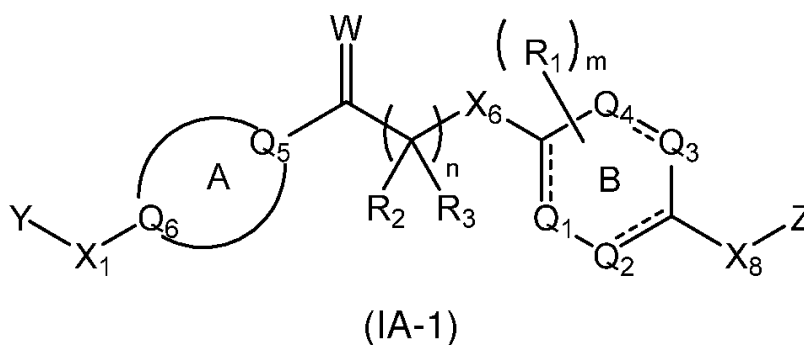
5 n on 1; ja

m on 0.

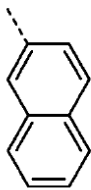
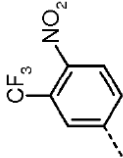
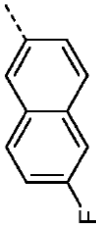
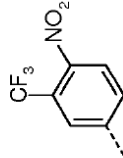
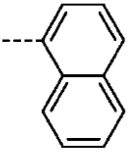
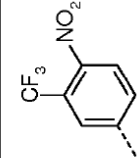
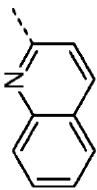
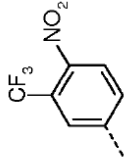
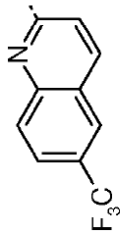
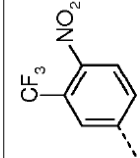
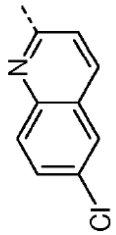
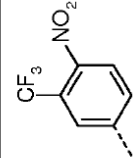
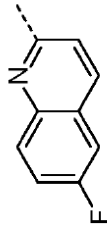
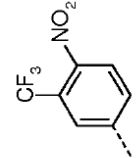
2. Anthelmintne ühend vastavalt nõudluspunktile 1, kus Ring A on L1.

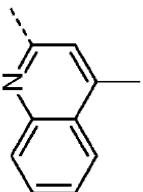
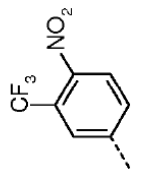
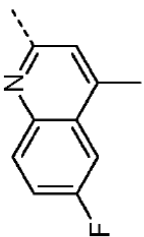
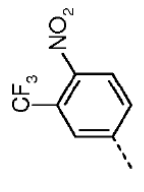
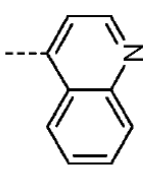
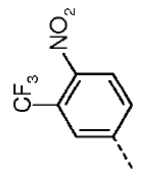
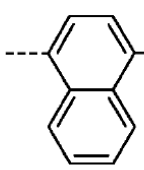
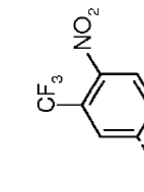
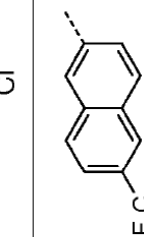
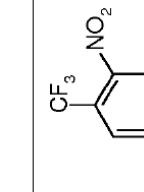
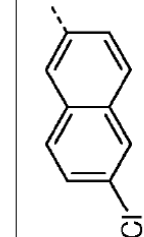
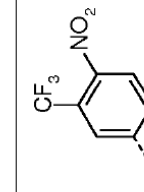
10 3. Anthelmintne ühend valemiga (IA-1)

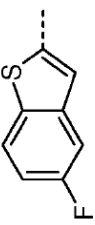
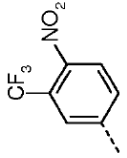
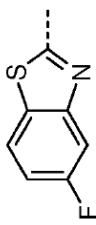
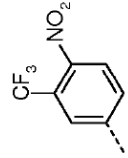
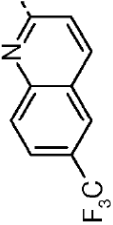
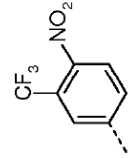
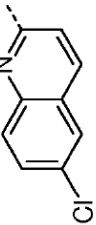
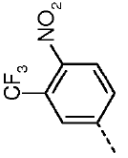
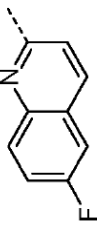
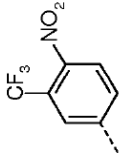
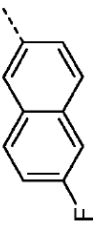
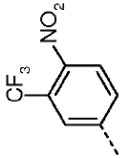
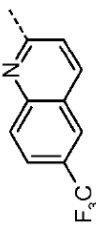
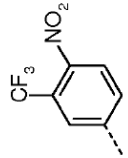
4. Anthelmintne ühend valemiga (IA-1)

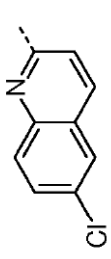
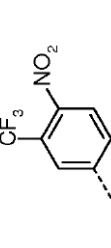
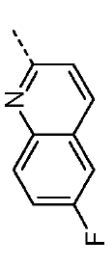
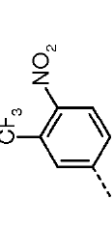
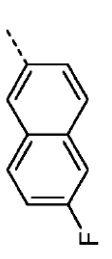
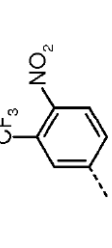
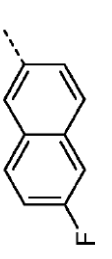
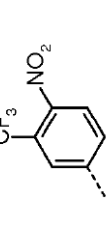
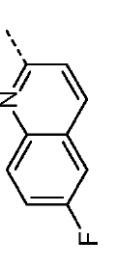
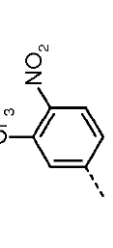
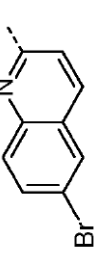
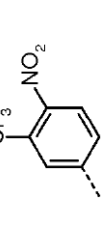
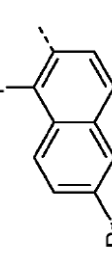
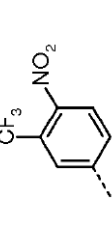


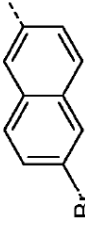
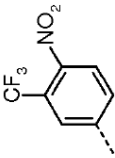
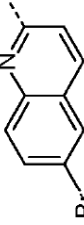
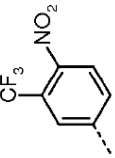
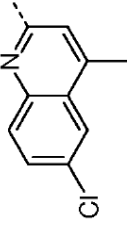
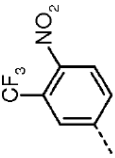
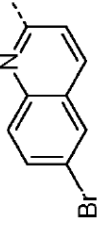
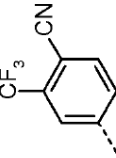
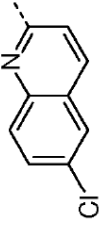
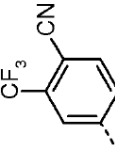
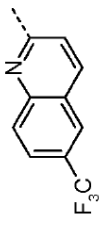
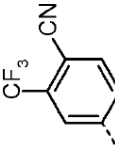
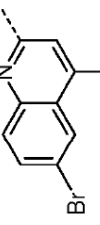
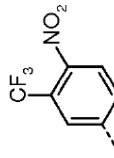
15 mis on valitud järgmisest tabelist, kusjuures R_1 puudub; ja B on side.

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

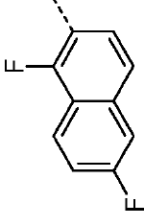
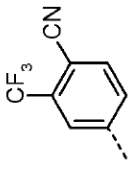
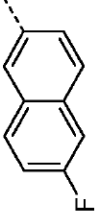
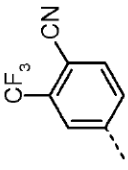
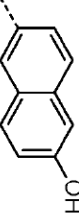
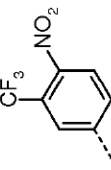
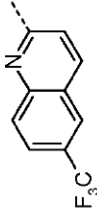
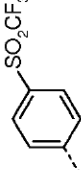
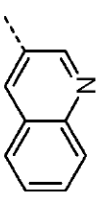
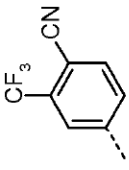
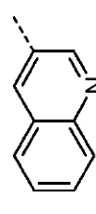
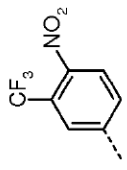
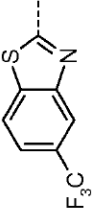
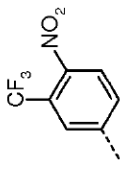
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

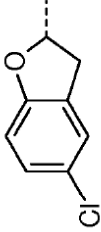
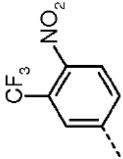
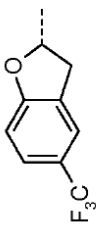
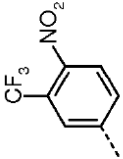
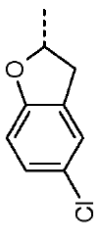

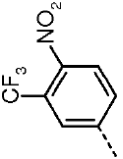
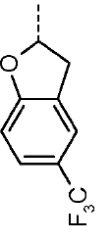

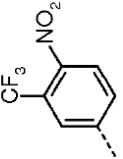
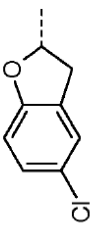

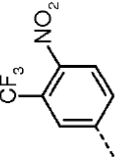
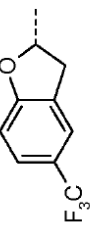

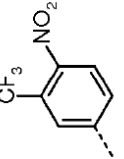
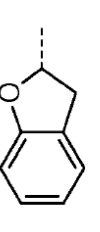

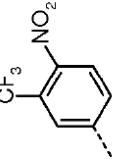
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

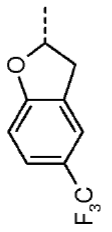
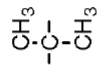
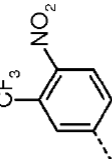
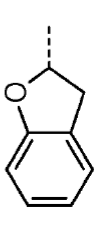
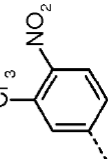
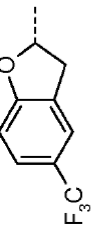
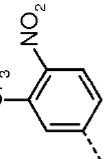
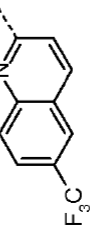
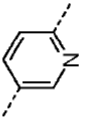
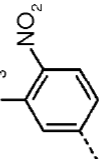
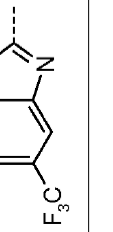
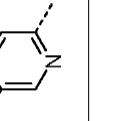
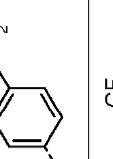
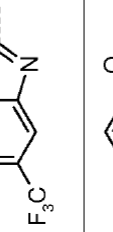
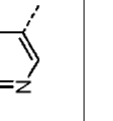
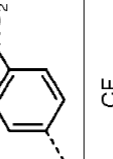
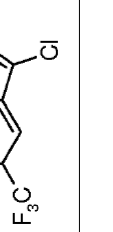
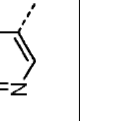
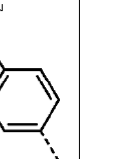
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

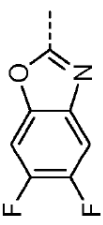
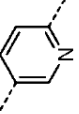
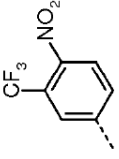
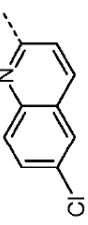
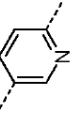
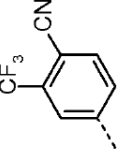
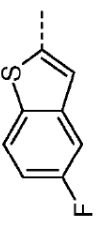
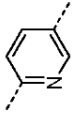
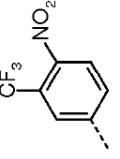
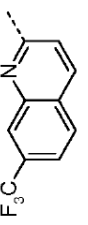
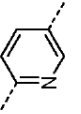
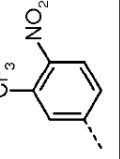
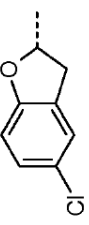
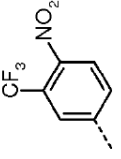
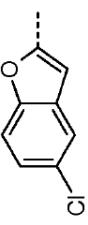
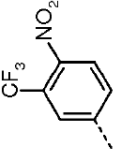
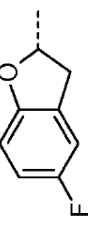
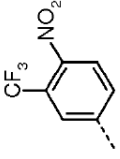
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

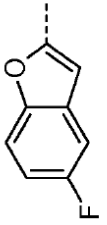
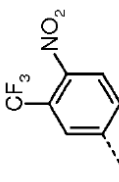
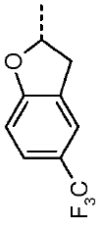
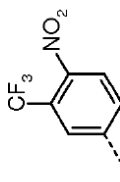
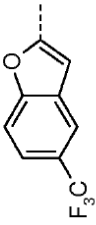
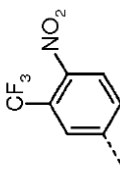
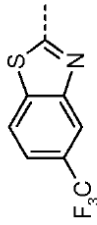
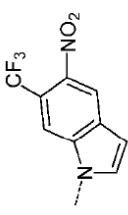
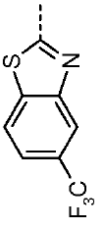
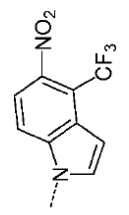
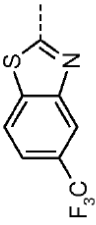
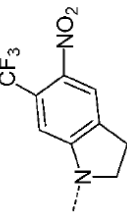
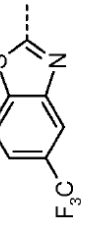
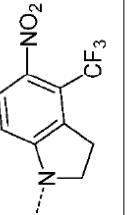
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

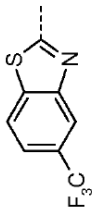
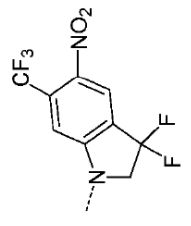
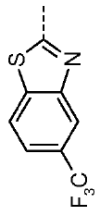
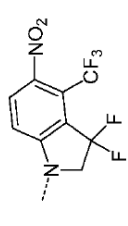
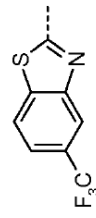
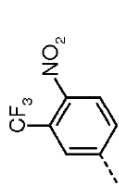
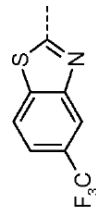
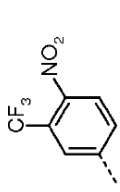

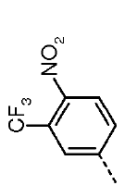
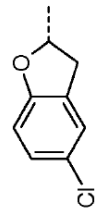
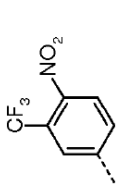

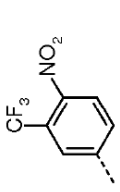
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	F	F	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CH ₂	

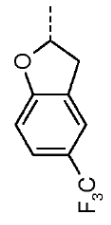
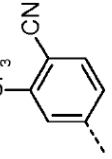
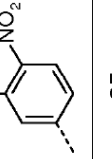
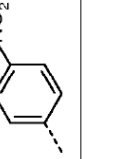
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CO	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄		
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	CF ₂	
	B	L1	O	1	H	H	O		NH	
	B	L1	O	1	H	H	O		NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		NH	

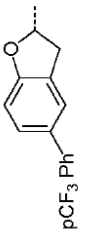
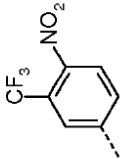
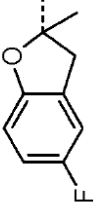
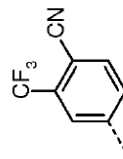
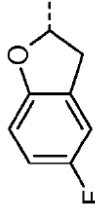
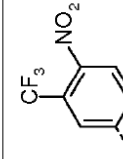
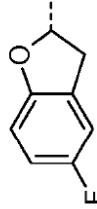
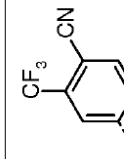
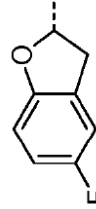
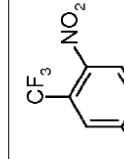
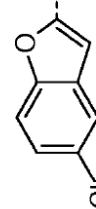
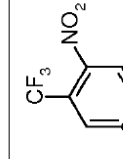
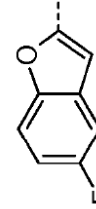
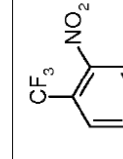
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	B	L1	O	1	H	H	O		O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O		O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	C ₆ H ₄	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	B	
	B	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-	
	CH ₂	L1	OX	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	-NH-	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

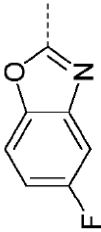
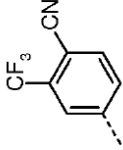
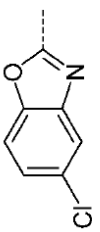
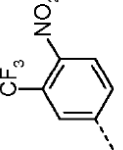
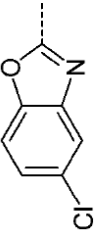
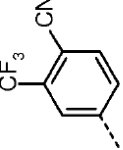
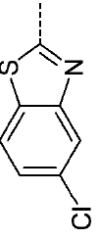
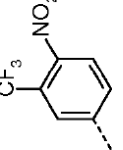
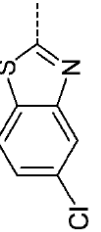
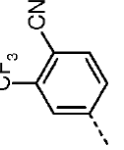
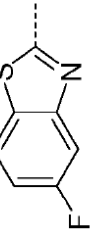
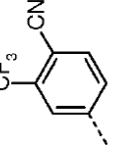
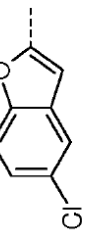
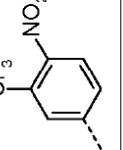
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	$\begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

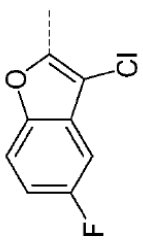
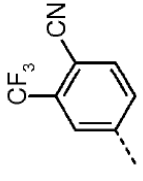
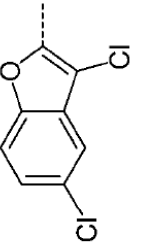
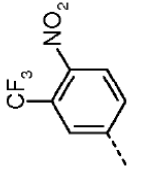
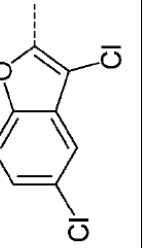
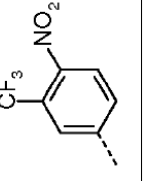
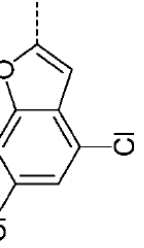
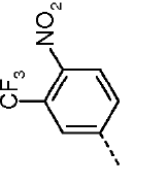
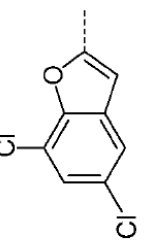
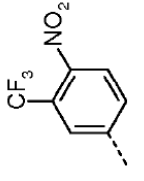
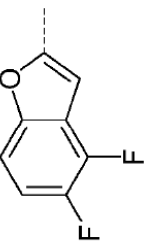
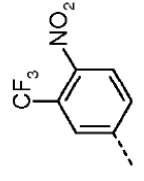
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	- CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

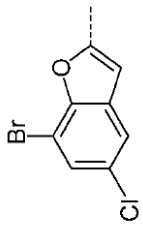
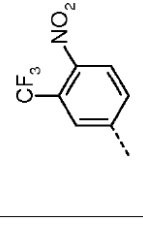
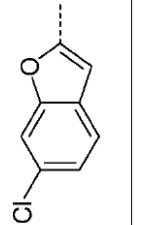
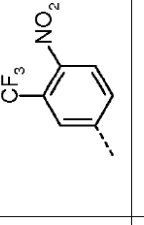
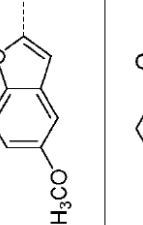
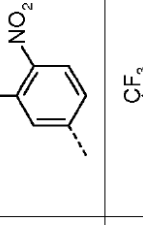
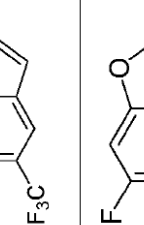
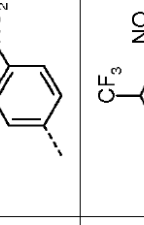
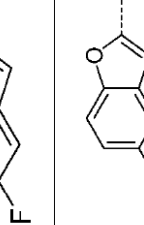
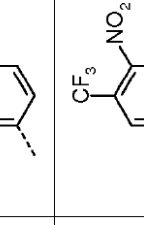
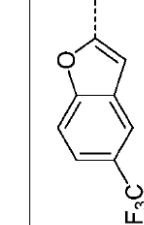
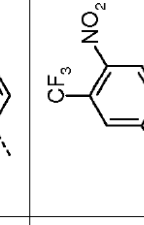


Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
		L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
		L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NMe	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

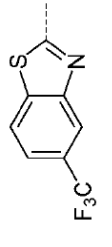
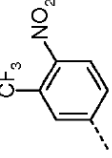
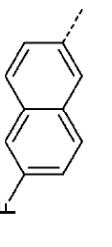
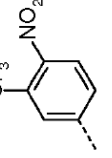
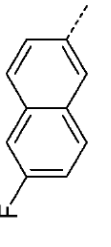
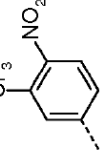
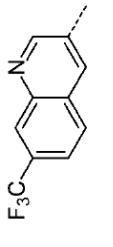
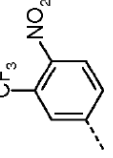
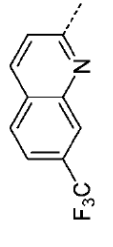
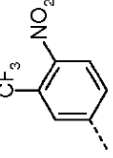
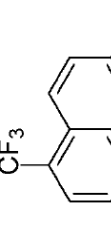
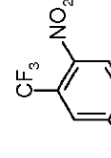
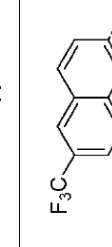
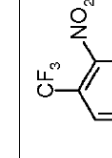
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	H -C- CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₃ -C- CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

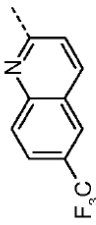
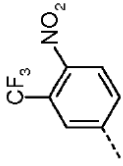
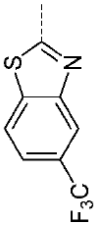
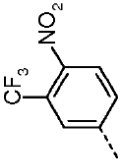
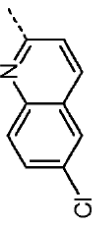
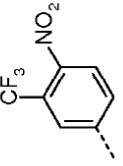
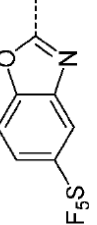
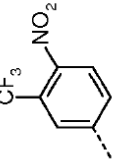
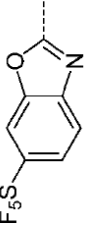
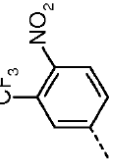
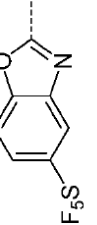
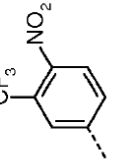
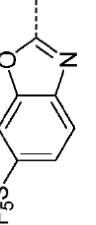
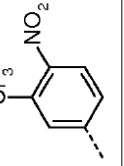
Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	O	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	H-C-CH ₃	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L13	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L14	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

Y	X ₁	Ring A	W	n	R ₂	R ₃	X ₆	Ring B	X ₈	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	CH ₂	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	
	B	L15	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C ₆ H ₁₀	NH	

5. Kompositsioon kasutamiseks loomal parasiitnakkuse või -ründe ravimiseks ja ennetamiseks, sisaldades suvalisele nõudluspunktile 1 kuni 4 vastava vähemalt ühe anthelmintse ühendi efektiivset kogust kombinatsioonis farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga.

6. Kompositsioon kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 5, kusjuures kompositsioon sisaldab täiendavat parasititsiidset aktiivset agensi.
- 5 7. Ühend vastavalt suvalisele nõudluspunktile 1 kuni 4, kasutamiseks loomal parasiidnakkuse või -ründe ravimiseks või ennetamiseks.
8. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 7, kusjuures parasiitnakkuseks on endoparasiitnakkus või -rünne.
- 10 9. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 8, kusjuures endoparasiit on valitud hulgast, kuhu kuuluvad *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Ancacator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*,
15 *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria* ja
20 nende kombinatsioonid.
10. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 9, kusjuures endoparasiit on valitud hulgast, kuhu kuuluvad *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*,
25 *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* ja nende kombinatsioonid.
11. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 7, kusjuures parasiidnakkuseks on ektoparasiidirünne või -nakkus.

12. Ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 11, kusjuures ektoparasiit on valitud kirpude, puukide, lestade, sääskede, kärbeste, täide, porikärbeste ja nende kombinatsioonide hulgast.