



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 417/12 (2006.01); C07D 417/14 (2006.01); A23L 2/60 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015102532, 05.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.08.2013

Дата регистрации:
11.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.08.2012 US 61/679,912;
13.03.2013 US 61/779,502

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2016 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 11.09.2018 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.03.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2013/053666 (05.08.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/025706 (13.02.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

ТАКДЖИАН Кэтрин (US),
КАРАНЕВСКИЙ Дональд (US),
ВЕРНЕР Сара (US),
ДАРМОХУСОДО Винсент (US),
ЯМАМОТО Джефф (US)

(73) Патентообладатель(и):

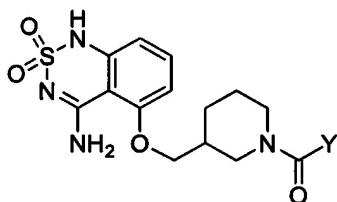
СЕНОМИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO2012021837 A2, 16.02.2012.
RU2011107248 A, 10.09.2012. WO2012054526
A2, 26.04.2012. RU2009148316 A, 20.07.2011.

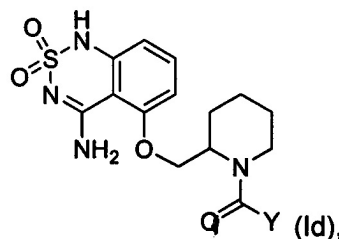
(54) МОДИФИКАТОР СЛАДКОГО ВКУСА И АРОМАТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям,
характеризующимся структурной формулой (Ib)
или формулой (Id):



(Ib),



а также к

композициям, содержащим соединения по
настоящему изобретению, и способам модуляции
сладкого вкуса и аромата. Технический результат:
получены новые соединения, пригодные в

качестве модификаторов сладкого вкуса и аромата. 6 н. и 39 з.п. ф-лы, 19 табл., 53 пр.

R U 2 6 6 6 5 3 4 C 2

R U 2 6 6 6 5 3 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A23L 2/60 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 417/12 (2006.01); C07D 417/14 (2006.01); A23L 2/60 (2006.01)

(21)(22) Application: 2015102532, 05.08.2013

(24) Effective date for property rights:
05.08.2013Registration date:
11.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
06.08.2012 US 61/679,912;
13.03.2013 US 61/779,502

(43) Application published: 27.09.2016 Bull. № 27

(45) Date of publication: 11.09.2018 Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: 06.03.2015

(86) PCT application:
US 2013/053666 (05.08.2013)(87) PCT publication:
WO 2014/025706 (13.02.2014)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKH 1125,
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

TAKDZHIAN Ketrin (US),
KARANEVSKIJ Donald (US),
VERNER Sara (US),
DARMOKHUSODO Vinsent (US),
YAMAMOTO Dzheff (US)

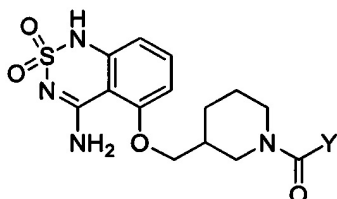
(73) Proprietor(s):

SENO MIKS, INK. (US)

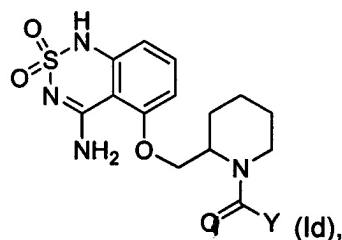
(54) SWEET TASTE AND FLAVOUR MODIFIER

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds
having structural formula (Ib) or formula (Id):

(Ib),



(Id),

as well as to compositions containing the
compounds of the present invention and methods for
modulating sweet taste and flavour.

EFFECT: novel compounds are obtained, which are
useful as modifiers of sweet taste and flavour.

45 cl 19 tbl, 53 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество приоритета предварительной заявки на патент США №61/779502, поданной 13 марта 2013 года, и предварительной заявки на патент США №61/679912, поданной 6 августа 2012 года, содержание каждой из которых включено в данный документ во всей своей полноте во всех отношениях при помощи ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вкусовая система обеспечивает сенсорную информацию о химическом составе внешнего мира. Передача вкусовых ощущений является одной из наиболее сложных форм химической чувствительности у животных. Передача вкусовых сигналов наблюдается у всех представителей царства животных, от простых многоклеточных до наиболее сложно организованных позвоночных. Считается, что у млекопитающих имеется пять основных вкусовых модальностей: сладкое, горькое, кислое, соленое и умами (вкусовое ощущение глутамата натрия, иначе называемое приятным вкусом).

Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистое заболевание являются всемирно распространяющимися проблемами здоровья, но в Соединенных Штатах Америки их число растет с угрожающей скоростью. Сахар и калории являются ключевыми компонентами, которые можно ограничить для того, чтобы оказать положительный обусловленный питанием эффект на здоровье. Интенсивные подсластители с различными вкусовыми качествами могут обеспечить сладость сахара. Поскольку подсластители намного слаще сахара, гораздо меньшее их количество необходимо для замещения сахара.

Интенсивные подсластители характеризуются широким спектром химически отличающихся структур и вследствие этого обладают различными свойствами, такими как без ограничения запах, вкус, создаваемое во рту ощущение и остаточный вкус. Эти свойства, в частности вкус и остаточный вкус, как хорошо известно, изменяются на протяжении времени анализа вкуса таким образом, что каждый временной профиль является специфичным в отношении подсластителя (Tunaley, A., "Perceptual Characteristics of Sweeteners", Progress in Sweeteners, T.H. Grenby, Ed. Elsevier Applied Science, 1989).

Такие подсластители, как сахарин и калиевая соль 6-метил-1,2,3-оксатиазин-4(3H)-он-2,2-диоксида (ацесульфам калия), обычно характеризуются как имеющие горький и/или металлический остаточный вкус. Продукты, полученные с использованием 2,4-дигидроксibenзойной кислоты, как считается, проявляют сниженный нежелательный остаточный вкус, ассоциированный с подсластителями, и проявляют это свойство при концентрациях, меньших, чем концентрации, при которых можно ощутить их собственный вкус. Также у интенсивных подсластителей, таких как сукралоза и аспартам, как сообщается, имеются проблемы с доставкой ощущения сладости, т.е. отсроченное начало и замедленное ощущение сладости (S.G. Wiet, et al., J. Food Sci., 58 (3): 599-602, 606 (1993)).

Сообщалось, что внеклеточный домен, например, домен "венерина мухоловка" хеморецептора, более конкретно один или несколько взаимодействующих участков внутри домена "венерина мухоловка", является подходящей мишенью для соединений или других объектов с целью модуляции хеморецептора и/или его лигандов. Некоторые соединения, как сообщалось, являются модуляторами хеморецепторов из семейства

T1R и/или их лигандов и описаны в четырех заявках на патент, перечисленных далее.

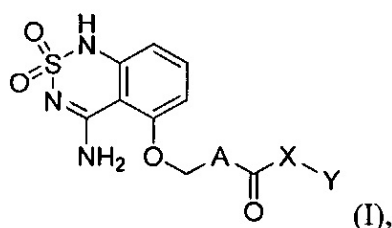
(1) Заявка на патент США с серийным номером 11/760592 под названием "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", поданная 8 июня 2007 года;

(2) патент США №7928111 под названием "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", выданный 19 апреля 2011 года; и (3) международная заявка № PCT/US 2008/065650 под названием "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith", поданная 3 июня 2008 года. Содержание данных заявок включено в данный документ во всей своей полноте во всех отношениях с помощью ссылки.

В уровне техники существует необходимость в разработке новых и оригинальных соединений, подходящих для модификации рецепторов и/или их лигандов, связанных с хемосенсорными или хемосенсорно-ассоциированными чувствительностью или реакцией.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся структурной формулой (I):



или его соль или сольват; где

A представляет собой необязательно замещенное четырех - восьмичленное азациклическое кольцо;

X представляет собой ковалентную связь или -NR¹-;

R¹ представляет собой водород или C1-Сбалкил; и

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикл, замещенный карбоцикл, гетероцикл, замещенный гетероцикл, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает пригодную для приема внутрь композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, и необязательно приемлемый для приема внутрь наполнитель.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ усиления сладкого вкуса пригодной для приема внутрь композиции, включающий приведение в контакт такой пригодной для приема внутрь композиции с соединением по настоящему изобретению с образованием модифицированной пригодной для приема внутрь композиции. В данном способе соединение по настоящему изобретению может являться модификатором хеморецептора, модификатором лиганда хеморецептора или и тем, и другим, т.е. частичным модификатором хеморецептора и частичным модификатором лиганда хеморецептора. Например, соединение по настоящему изобретению может являться агонистом рецептора сладкого вкуса или модулятором сладкого вкуса или частичным агонистом рецептора сладкого вкуса и частичным модулятором сладкого вкуса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает модулирующую сладкий вкус композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению в количестве, эффективном для обеспечения подслащивания, в комбинации

с первым количеством подсластителя, где подслащивание является более интенсивным, чем подслащивание, обеспечиваемое первым количеством подсластителя без соединения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает придающий вкус и аромат концентрированный состав, содержащий i) соединение по настоящему изобретению в качестве модифицирующего вкус и аромат ингредиента; ii) носитель и iii) необязательно по меньшей мере одно вспомогательное средство.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения состояния, заболевания или нарушения, ассоциированного с хеморецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его соли, сольвата и/или пролекарства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эти и другие варианты осуществления, преимущества и признаки настоящего изобретения представлены в нижеследующих разделах. Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Определения

"Алкил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклическому одновалентному углеводородному радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода в исходном алкане, алкене или алкине. Термин "алкил" включает "циклоалкил", определенный в данном документе ниже. Типичные алкильные группы включают без ограничения метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и подобные. Термин "алкил", в частности, как предполагается, включает группы, имеющие любую степень или уровень насыщения, т.е. группы, содержащие только одинарные углерод-углеродные связи, группы, содержащие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, группы, содержащие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, и группы, содержащие смеси одинарных, двойных и тройных углерод-углеродных связей. В случае, когда подразумевается конкретный уровень насыщения, используются выражения "алканил", "алкенил" и "алкинил". В некоторых вариантах осуществления алкильная группа включает от 1 до 20 атомов углерода (C_1 - C_{20} алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа включает от 1 до 12 атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил). В еще одних вариантах осуществления алкильная группа включает от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкил). Отмечено, что когда алкильная группа дополнительно связана с другим атомом, она становится "алкиленовой" группой. Другими словами, термин "алкилен" относится к двухвалентному алкилу. Например, $-CH_2CH_3$ представляет собой этил, тогда как $-CH_2CH_2-$ представляет собой этилен. То есть "алкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с разветвленной

цепью, с неразветвленной цепью или циклическому двухвалентному углеводородному радикалу, полученному путем удаления двух атомов водорода при одном атоме углерода или двух разных атомов углерода в исходном алкане, алкене или алкине. Термин "алкилен" включает "циклоалкилен", определенный в данном документе ниже. Термин "алкилен", в частности, как предполагается, включает группы, имеющие любую степень или уровень насыщения, т.е. группы, содержащие только одинарные углерод-углеродные связи, группы, содержащие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, группы, содержащие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, и группы, содержащие смеси одинарных, двойных и тройных углерод-углеродных связей. В случае, когда подразумевается конкретный уровень насыщения, используются выражения "алканилен", "алкенилен" и "алкинилен". В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа включает от 1 до 20 атомов углерода (C₁-C₂₀алкилен). В других вариантах осуществления алкиленовая группа включает от 1 до 12 атомов углерода (C₁-C₁₂алкилен). В еще одних вариантах осуществления алкиленовая группа включает от 1 до 6 атомов углерода (C₁-C₆алкилен).

"Алканил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному алкильному радикалу с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклическому алкильному радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода в исходном алкане. Термин "алканил" включает "циклоалканил", определенный в данном документе ниже. Типичные алканильные группы включают без ограничения метанил; этанил; пропанилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил и т.д.; бутанилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метил-пропан-1-ил (изобутил), 2-метил-пропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил и т.д.; и подобные.

"Алкенил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ненасыщенному алкильному радикалу с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклическому алкильному радикалу, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, полученному путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода в исходном алкене. Термин "алкенил" включает "циклоалкенил", определенный в данном документе ниже. Группа может находиться либо в цис-, либо в транс-конформации относительно двойной связи (связей). Типичные алкенильные группы включают без ограничения этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.д.; и подобные.

"Алкинил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ненасыщенному алкильному радикалу с разветвленной цепью, с неразветвленной цепью или циклическому алкильному радикалу, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, полученному путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода в исходном алкине. Типичные алкинильные группы включают без ограничения этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутинил, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и подобные.

"Алкокси", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу формулы -O-R¹⁹⁹, где R¹⁹⁹ представляет собой алкил или замещенный алкил, определенные в данном документе.

"Ацил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу -C

(O)R²⁰⁰, где R²⁰⁰ представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил, определенные в данном документе. Типичные примеры включают без ограничения формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и т.п.

"Арил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной путем удаления одного атома водорода при одном атоме углерода в исходной ароматической кольцевой системе, определенной в данном документе. Типичные арильные группы включают без ограничения группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гексафена, гексалена, асим-индацена, сим-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафталина и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильная группа включает от 6 до 20 атомов углерода (C₆-C₂₀арил), т.е. 6-20-членное арильное кольцо. В других вариантах осуществления арильная группа включает от 6 до 15 атомов углерода (C₆-C₁₅арил), т.е. 6-15-членное арильное кольцо. В еще одних вариантах осуществления арильная группа включает от 6 до 15 атомов углерода (C₆-C₁₀арил), т.е. 6-10-членное арильное кольцо.

"Арилалкил" или "аралкил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, концевым или sp³-атомом углерода, замещен арильной группой, определенной в данном документе. То есть арилалкильная или аралкильная группа состоит из арильной группы, соединенной с алкиленовой группой, которая дополнительно присоединена к остальной части молекулы. Алкиленовая группа в арилалкильной или аралкильной группе может представлять собой алкилен, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Типичные арилалкильные группы включают без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. В случае, когда подразумеваются конкретные алкильные фрагменты, используются названия арилалканил, арилалкенил и/или арилалкинил. В некоторых вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой (C₆-C₃₀)арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C₁-C₁₀)алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C₆-C₂₀)арил. В других вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой (C₆-C₂₀)арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C₁-C₈)алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C₆-C₁₂)арил. В еще одних вариантах осуществления арилалкильная группа представляет собой (C₆-C₁₅)арилалкил, например, алканильный, алкенильный или алкинильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C₁-C₅)алкил, а арильный фрагмент представляет собой (C₆-C₁₀)арил.

"Циклоалкил" или "карбоцикл", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному радикалу, определенному в данном документе. Аналогично, "циклоалкилен" или "карбоциклилен",

сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкиленовому радикалу, определенному в данном документе. В случае, когда подразумевается конкретный уровень насыщения, используются названия "циклоалканил", "циклоалкенил" или "циклоалкинил". Типичные циклоалкильные группы включают без ограничения группы, полученные из циклопропана, циклобутана, циклопентана, циклогексана и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа включает от 3 до 10 атомов кольца (C_3 - C_{10} циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкильная группа включает от 3 до 7 атомов кольца (C_3 - C_7 циклоалкил). Циклоалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гетероатомами, в том числе без ограничения N, P, O, S и Si, которые присоединены к атомам углерода в циклоалкиле посредством одновалентной или многовалентной связи.

"Гетероалкил", "гетероалканил", "гетероалкенил" и "гетероалкинил", сами по себе или как часть других заместителей, относятся к алкильным, алканильным, алкенильным и алкинильным группам, соответственно, в которых каждый из одного или нескольких атомов углерода (и необязательно любые связанные атомы водорода) независимо друг от друга замещен одинаковыми или разными гетероатомами или гетероатомными группами. Аналогично, "гетероалкилен", "гетероалканилен", "гетероалкенилен" и "гетероалкинилен", сами по себе или как часть других заместителей, относятся к алкиленовым, алканиленовым, алкениленовым и алкиниленовым группам, соответственно, в которых каждый из одного или нескольких атомов углерода (и необязательно любые связанные атомы водорода) независимо друг от друга замещен одинаковыми или разными гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, которые могут замещать атомы углерода, включают без ограничения -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- и т.п. и их комбинации. Гетероатомы или гетероатомные группы могут размещаться в любом внутреннем положении в алкильных, алкенильных или алкинильных группах. Типичные гетероатомные группы, которые могут быть включены в данные группы, включают без ограничения -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷R²⁰⁸- и т.п., где R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷ и R²⁰⁸ независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

"Циклогетероалкил" или "гетероциклил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкильному радикалу, в котором один или несколько атомов углерода (и необязательно любые связанные атомы водорода) независимо замещены одинаковым или различным гетероатомом. Аналогично, "циклогетероалкилен" или "гетероциклилен", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному или ненасыщенному циклическому алкиленовому радикалу, в котором один или несколько атомов углерода (и необязательно любые связанные атомы водорода) независимо замещены одинаковым или различным гетероатомом. Циклогетероалкил может быть дополнительно замещен одним или несколькими гетероатомами, в том числе без ограничения N, P, O, S и Si, которые присоединены к атомам углерода в циклогетероалкиле посредством

одновалентной или многовалентной связи. Типичные гетероатомы для замещения атома (атомов) углерода включают без ограничения N, P, O, S, Si и т.д. В случае, когда

подразумевается конкретный уровень насыщения, используются названия

"циклогетероалканил" или "циклогетероалкенил". Типичные циклогетероалкильные

5 группы включают без ограничения группы, полученные из эпоксидов, азиринов, тиранов, имидазолидина, морфолина, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пирролидона, хинуклидина и т.п. В некоторых вариантах осуществления

циклогетероалкильная группа включает от 3 до 10 атомов кольца (3-10-членный циклогетероалкил). В других вариантах осуществления циклоалкильная группа включает

10 от 5 до 7 атомов кольца (5-7-членный циклогетероалкил). Циклогетероалкильная группа может быть замещенной по гетероатому, например, атому азота, (C₁-C₆)алкильной группой. В качестве конкретных примеров N-метил-имидазолидинил, N-метил-

морфолинил, N-метил-пиперазинил, N-метил-пиперидинил, N-метил-пиразолидинил и N-метил-пирролидинил включены в определение "циклогетероалкил."

15 Циклогетероалкильная группа может быть присоединена к остатку молекулы посредством атома кольца, представляющего собой углерод, или гетероатома кольца.

В одном варианте осуществления гетероцикл включает "азацикл", который означает гетероцикл, содержащий один или несколько атомов азота в кольце. Азацикл может также содержать дополнительный другой гетероатом (гетероатомы), такой как

20 кислород и сера. Азацикл может представлять собой четырех-, пяти-, шести-, семи или восьмичленное кольцо, содержащее один или несколько атомов азота, например, азетидин, имидазолидин, морфолин, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пирролидон, диазепан, азепан, диазокан и азокан.

"Соединения" относятся к соединениям, которые охвачены структурными формулами, раскрытыми в данном документе, такими как (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), и включают

25 любые конкретные соединения из данных формул, структура которых раскрыта в данном документе. Соединения могут быть указаны или посредством их химической структуры, и/или химического названия. Если химическая структура и химическое название не совпадают, химическая структура является определяющей для

30 идентификации соединения. Соединения, описанные в данном документе, могут иметь один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по двойной связи (т.е. геометрические изомеры), энантиомеров или диастереоизомеров. Соответственно,

35 химические структуры, изображенные в данном документе, охватывают все возможные, энантиомеры и стереоизомеры показанных соединений, в том числе стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереоизомерно чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Энантиомерные и стереоизомерные смеси могут быть разделены на их энантиомеры-компоненты или

40 стереоизомеры-компоненты с помощью методик разделения или методик хирального синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники. Соединения также могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе энольной форме, кето-форме и их смесях. Соответственно, химические структуры, изображенные в

данном документе, охватывают все возможные таутомерные формы показанных соединений. Термин "таутомер", используемый в данном документе, относится к

45 изомерам, которые очень легко превращаются друг в друга, так что они могут существовать вместе в равновесии. Как правило, соединения могут быть гидратированными, сольватированными или N-оксидами. Некоторые соединения могут существовать во множестве кристаллических или некристаллических форм. Как правило,

все физические формы равнозначны для применений, подразумеваемых в данном документе, и, как предполагается, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что если показаны части структур соединений, то скобки указывают на место присоединения части структуры к остальной части молекулы.

"Галоген", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу -F, -Cl, -Br или -I.

"Гетероарил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентному гетероароматическому радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода при одном атоме в исходных гетероароматических кольцевых системах, определенных в данном документе. Типичные гетероарильные группы включают без ограничения группы, полученные из акридина, β -карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиначолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа включает от 5 до 20 атомов кольца (5-20-членный гетероарил). В других вариантах осуществления гетероарильная группа включает от 5 до 10 атомов кольца (5-10-членный гетероарил). Иллюстративные гетероарильные группы включают группы, полученные из фурана, тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, бензимидазола, индола, пиридина, пиазола, хинолина, имидазола, оксазола, изоксазола и пиазина.

"Гетероарилалкил", сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, как правило, концевым или sp^3 -атомом углерода, замещен гетероарильной группой. То есть гетероарилалкильная группа состоит из гетероарильной группы, соединенной с алкиленовой группой, которая дополнительно присоединена к остальной части молекулы. Алкиленовая группа в гетероарилалкильной группе может представлять собой алкилен, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. В случае, когда подразумеваются конкретные алкильные фрагменты, используются названия гетероарилалкинил, гетероарилалкенил и/или гетероарилалкинил. В некоторых вариантах осуществления гетероарилалкильная группа представляет собой 6-21-членный гетероарилалкил, например, алканиленовый, алкениленовый или алкиниленовый фрагмент гетероарилалкила представляет собой (C_1 - C_6)алкилен, а гетероарильный фрагмент представляет собой 5-15-членный гетероарил. В других вариантах осуществления гетероарилалкил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкил, например, алканиленовый, алкениленовый или алкиниленовый фрагмент представляет собой (C_1 - C_3)алкилен, а гетероарильный фрагмент представляет собой 5-10-членный гетероарил.

"Защитная группа" относится к группированию атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле подавляют, уменьшают реакционную способность функциональной группы или препятствуют ей. Примеры защитных групп можно найти в Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) и Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Типичные амино-защитные группы включают без

ограничения формильные, ацетильные, трифторацетильные, бензильные, бензилоксикарбонильные ("CBZ"), трет-бутоксикарбонильные ("Boc"), триметилсилильные ("TMS"), 2-триметилсилил-этансульфонильные ("SES"), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил ("FMOC"), нитро-вератрилоксикарбонил ("Nvoc") и т.п. Типичные гидрокси-защитные группы включают без ограничения группы, где гидроксигруппа является либо ацилированной, либо алкилированной, например, бензил и тритиловые эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропиранильные эфиры, триалкилсилиловые эфиры и аллиловые эфиры.

"Соль" относится к соли соединения, которое характеризуется желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и подобные; или (2) соли, образованные при замещении протона кислоты, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или при взаимодействии с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п.

"Сольват" означает соединение, образованное путем сольватации (объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества), или совокупность, которая состоит из иона или молекулы растворенного вещества, т.е. соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Если растворителем является вода, соответствующий сольват представляет собой "гидрат".

"N-оксид", также известный как аминоксид или амин-N-оксид, означает соединение, полученное из соединения по настоящему изобретению посредством окисления аминогруппы соединения по настоящему изобретению. N-оксид, как правило, содержит функциональную группу $R_3N^+-O^-$ (иногда записываемую как $R_3N=O$ или $R_3N\rightarrow O$).

"Замещенный" при использовании в отношении модификации указанной группы или радикала означает, что каждый из одного или нескольких атомов водорода в указанной группе или радикале независимо друг от друга замещен одинаковым или различным заместителем (заместителями). Термин "необязательно замещенный" означает замещенный или незамещенный. Например, необязательно замещенное азациклическое кольцо означает, что азациклическое кольцо может быть замещенным или незамещенным. Группы-заместители, применимые для замещения насыщенных атомов

углерода в указанной группе или радикале, включают без ограничения $-R^a$, галоген, $-O-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, где R^a выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероалкила, циклогетероалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила; каждый R^b независимо представляет собой водород или R^a ; и каждый R^c независимо представляет собой R^b , или альтернативно два R^c вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членный циклогетероалкил, который может необязательно включать от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В качестве конкретных примеров $-NR^cR^c$, как подразумевается, включает $-NH_2$, $-NH$ -алкил, N-пирролидинил и N-морфолинил. В качестве еще одного конкретного примера замещенный алкил, как подразумевается, включает -алкилен-О-алкил, -алкилен-гетероарил, -алкилен-циклогетероалкил, -алкилен- $C(O)OR^b$, -алкилен- $C(O)NR^bR^b$ и $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$. Одна или несколько групп-заместителей вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать циклическое кольцо, в том числе циклоалкил и циклогетероалкил.

Аналогично, группы-заместители, приемлемые для замещения ненасыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают без ограничения $-R^a$, галоген, $-O-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $-NR^cR^c$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, где R^a , R^b и R^c определены ранее.

Группы-заместители, приемлемые для замещения атомов азота в гетероалкильных и циклогетероалкильных группах, включают без ограничения $-R^a$, $-O-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $-NR^cR^c$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, где R^a , R^b и R^c определены ранее. Группы-заместители из вышеприведенных списков, приемлемые для замещения других указанных групп или атомов, будут очевидны для специалистов в данной области техники.

Вышеуказанные заместители, представленные химическими формулами, также без

труда определяются своими химическими названиями, известными специалисту в данной области техники. Например, такие заместители включают алкил, гетероалкил, галоген, гидроксил, алкокси, amino, алкиламино, циано, нитро, галогеналкил, карбоновую кислоту, амид, сложный эфир, ацил, тиол, алкилтио, сульфонамид и т.д.

Заместители, используемые для замещения конкретной группы, могут быть дополнительно замещены, как правило, одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из различных групп, указанных выше.

"Лечить" или "лечение" любого состояния, заболевания или нарушения относится к уменьшению интенсивности состояния, заболевания или нарушения (т.е. прекращению или уменьшению развития состояния, заболевания или нарушения или по меньшей мере одного из их клинических симптомов). В других вариантах осуществления "лечить" или "лечение" относится к устранению по меньшей мере одного физического показателя, который может быть неявным для пациента. В еще одних вариантах осуществления "лечить" или "лечение" относится к сдерживанию развития состояния, заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация явного симптома), физиологически, (например, стабилизация физического показателя), либо и так, и так. В еще одних вариантах осуществления "лечить" или "лечение" относится к задержке возникновения состояния, заболевания или нарушения.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении пациенту для лечения состояния, заболевания или нарушения является достаточным для обеспечения такого лечения в отношении состояния, заболевания или нарушения. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от соединения, состояния, заболевания или нарушения и их тяжести и возраста, веса и т.д. пациента, подлежащего лечению. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество отличается от количества, модулирующего вкус, такого как количество, модулирующее рецептор сладкого вкуса, количество, модулирующее лиганда рецептора сладкого вкуса, количество, модулирующее сладкий вкус и аромат, или количество средства, придающего сладкий вкус и аромат.

"Основа" относится к разбавителю, вспомогательному средству, наполнителю или носителю, с которым вводят соединение.

Как используется в данном документе, "пригодная для приема внутрь композиция" включает любое вещество, предназначенное или не предназначенное для употребления, которое либо отдельно, либо вместе с другим веществом, можно принимать через рот.

Пригодная для приема внутрь композиция включает как "пищевые или питьевые продукты", так и "несъедобные продукты". Под "пищевыми или питьевыми продуктами" понимают любой съедобный продукт, предназначенный для употребления людьми или животными, в том числе твердые вещества, полутвердые вещества или жидкости (например, напитки). Термин "несъедобные продукты" или "непригодная в пищу композиция" включает любой продукт или композицию, которые могут приниматься людьми или животными для целей, отличных от употребления, или не в качестве пищи или напитка. Например, несъедобный продукт или непригодная в пищу композиция включают добавки, нутрицевтики, функциональные пищевые продукты (например, любую свежую или обработанную пищу, которая, как утверждается, имеет лечебно-профилактические свойства и/или свойства предупреждения заболеваний помимо основной питательной функции доставки питательных веществ), фармацевтические и безрецептурные лекарственные препараты, продукты для ухода за полостью рта, такие как средства для чистки зубов и жидкости для полоскания рта, косметические продукты,

такие как подслащенные бальзамы для губ и другие продукты личной гигиены, которые могут содержать или не содержать какой-либо подсластитель.

"Приемлемый для приема внутрь носитель или наполнитель" представляет собой среду и/или композицию, которую используют для получения желаемой

5 диспергированной лекарственной формы соединения по настоящему изобретению для введения соединения по настоящему изобретению в диспергированной/разбавленной форме таким образом, что биологическая эффективность соединения по настоящему изобретению максимизируется. Среда и/или композиция может находиться в любой форме в зависимости от предполагаемого применения продукта, например, твердой, 10 полутвердой, жидкой, в форме пасты, геля, лосьона, крема, пенистого материала, суспензии, раствора или любой их комбинации (такой как жидкость, содержащая твердые составляющие). Приемлемые для приема внутрь носители включают множество распространенных пищевых ингредиентов, таких как вода при нейтральном, кислотном или основном pH, фруктовые или овощные соки, уксус, маринады, пиво, вино, природные 15 эмульсии вода/жир, такие как молоко или сгущенное молоко с сахаром, пищевые масла и шортенинги, жирные кислоты и их алкильные сложные эфиры, низкомолекулярные олигомеры пропиленгликоля, сложные эфиры глицерина и жирных кислот и дисперсии или эмульсии таких гидрофобных веществ в водных средах, соли, такие как хлорид натрия, разновидности пшеничной муки, растворители, такие как этанол, твердые 20 съедобные разбавители, такие как разновидности овощного порошка или муки, или другие жидкие основы; вспомогательные вещества для дисперсий или суспензий; поверхностно-активные вещества; изотонические средства; загустители или эмульгирующие средства, консерванты; твердые связующие вещества; смазывающие вещества и т.п.

25 В соответствии с настоящим изобретением хеморецептором может быть любой рецептор, связанный с хемосенсорной чувствительностью или передачей хемосенсорного сигнала, запускаемой лигандом, например, посредством вкусовых рецепторов или ассоциированных со вкусом рецепторов, экспрессируемых на вкусовом сосочке или внутренних органах тела, таких как желудочно-кишечный тракт и т.д. В одном варианте 30 осуществления хеморецептор представляет собой рецептор, который принадлежит суперсемейству 7-трансмембранных рецепторов или сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR). В другом варианте осуществления хеморецептор является рецептором, выполняющим передачу сигнала посредством одного или нескольких G-белков. В еще одном варианте осуществления хеморецептор является рецептором, 35 принадлежащим семейству C или классу C GPCR. В еще одном варианте осуществления хеморецептор является рецептором, принадлежащим семейству T1R. В еще одном варианте осуществления хеморецептор является рецептором, относящимся к T1R1, T1R2, T1R3 или их эквивалентам или вариациям, или их комбинации. В еще одном варианте осуществления хеморецептор представляет собой гетеродимер T1R2 и T1R3 40 или их эквивалентов или вариаций.

"Модулятор" в данном документе относится к соединению или его приемлемым для приема внутрь соли или сольвату, которые модулируют (усиливают) активацию 45 определенного рецептора, предпочтительно хеморецептора, например, рецептора T1R2/T1R3. В данном документе такие модуляторы будут увеличивать активацию хеморецептора посредством его лиганда. Как правило, "модулятор" является специфичным в отношении определенного лиганда, т.е. он не будет увеличивать активацию хеморецептора посредством хемосенсорных лигандов, отличных от определенного хемосенсорного лиганда или близкородственных ему лигандов.

Некоторые модуляторы в своей лиганд-усиливающей концентрации не приводят в результате к активации определенного рецептора сами по себе. То есть лиганд-усиливающие концентрации этих модуляторов представляют собой уровни концентрации модуляторов, которые усиливают или увеличивают активацию определенного рецептора посредством лиганда без существенной активации определенного рецептора посредством модуляторов самих по себе. В некоторых вариантах осуществления некоторые модуляторы при применении в концентрации, превышающей лиганд-усиливающую концентрацию, могут также активировать определенный рецептор сами по себе в дополнение к модуляции (например, усилению или увеличению) активации рецептора. Например, некоторые модуляторы при применении в концентрации, превышающей лиганд-усиливающую концентрацию, могут являться одновременно подсластителями (т.е. средством/объектом, придающим сладкий вкус и аромат). В других вариантах осуществления некоторые модуляторы могут активировать определенный рецептор сами по себе в дополнение к модуляции (например, усилению или увеличению) активации рецептора одновременно при одной и той же концентрации. Другими словами, некоторые модуляторы также являются подсластителями (т.е. средством/объектом, придающим сладкий вкус и аромат) в одно и то же время.

"Вкус и аромат" в данном документе относится к ощущению вкуса субъектом, что включает сладкий, кислый, соленый, горький и умами. Субъектом может быть человек или животное.

"Средство, придающее вкус и аромат" в данном документе относится к соединению или его приемлемым для приема внутрь соли или сольвату, которые индуцируют вкус и аромат или вкус у животного или человека. Средство, придающее вкус и аромат, может быть природным, полусинтетическим или синтетическим.

"Модификатор вкуса и аромата" или "средство, модифицирующее вкус и аромат" в данном документе относится к соединению или его приемлемым для приема внутрь соли или сольвату, которые модифицируют, в том числе усиливают и/или индуцируют, вкус средства, придающего вкус и аромат, у животного или человека.

"Модулятор вкуса и аромата" в данном документе относится к соединению или его приемлемой для приема внутрь соли, которые модулируют (усиливают) и/или приумножают вкус средства, придающего вкус и аромат, или пригодной для приема внутрь композиции, содержащей средство, придающее вкус и аромат.

"Сладкий вкус и аромат" относится к сладкому вкусу, как правило, индуцируемому сахаром, таким как фруктоза, у животного или человека.

"Средство, придающее сладкий вкус и аромат", "объект, имеющий сладкий вкус и аромат", "подсластитель" или "сладкое соединение" в данном документе относятся к соединению или его приемлемой для приема внутрь соли, которые вызывают различимый сладкий вкус и аромат у субъекта, например, фруктозе или соединению, которое активирует рецептор T1R2/T1R3 *in vitro*. Субъектом может быть человек или животное.

"Модификатор сладкого вкуса и аромата" или "средство, модифицирующее сладкий вкус и аромат" в данном документе относится к соединению или его приемлемым для приема внутрь соли или сольвату, которые модифицируют, в том числе усиливают, индуцируют или подавляют, сладкий вкус средств, придающих сладкий вкус и аромат, у животного или человека. Модификатор сладкого вкуса и аромата включает как модулятор сладкого вкуса и аромата, так и средство, придающее сладкий вкус и аромат.

"Модулятор сладкого вкуса и аромата" или "средство, модулирующее сладкий вкус и аромат" в данном документе относится к модулятору сладкого вкуса и аромата, где

термин "модулятор" определен выше.

"Соединение, активирующее рецептор сладкого вкуса" или "агонист рецептора сладкого вкуса" в данном документе относится к соединению, которое активирует рецептор сладкого вкуса, такой как рецептор T1R2/T1R3. Одним примером соединения, активирующего рецептор сладкого вкуса, является подсластитель, такой как фруктоза.

"Соединение, модулирующее рецептор сладкого вкуса" в данном документе относится к соединению, которое модулирует (активирует, подавляет или увеличивает/уменьшает активацию) рецептор сладкого вкуса, такой как рецептор T1R2/T1R3. Например, соединение, модулирующее рецептор сладкого вкуса, может усиливать эффект соединения, активирующего рецептор сладкого вкуса, например, фруктозы.

Соединение, модулирующее рецептор сладкого вкуса, по настоящему изобретению в своей лиганд-усиливающей концентрации для применения само по себе может приводить или не приводить в результате к активации определенного рецептора.

Некоторые из соединений, модулирующих рецептор сладкого вкуса, или модуляторов сладкого вкуса и аромата могут также активировать определенный рецептор сами по себе в дополнение к модуляции (усилению) активации рецептора. Например, некоторые из соединений, модулирующих рецептор сладкого вкуса, или модуляторов сладкого вкуса и аромата могут также активировать рецептор сладкого вкуса, такой как рецептор T1R2/T1R3, выступая в качестве агонистов рецептора.

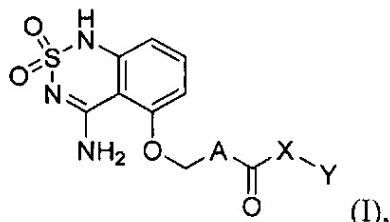
"Количество, модулирующее сладкий вкус и аромат" в данном документе относится к количеству соединения формулы (I), которое является достаточным для модуляции сладкого вкуса у пригодной для приема внутрь композиции или ее вещества-предшественника в достаточной мере, чтобы это ощутил субъект-человек. Во многих вариантах осуществления настоящего изобретения потребуется присутствие по меньшей мере приблизительно 0,001 ppm соединения по настоящему изобретению для того, чтобы большинство субъектов-людей ощутило модуляцию сладкого вкуса и аромата пригодной для приема внутрь композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. Широкий диапазон концентрации, которую, как правило, будут использовать для того, чтобы экономно обеспечить желаемую степень модуляции сладкого вкуса и аромата, может составлять от приблизительно 0,001 ppm до 100 ppm, или узкий диапазон может составлять от приблизительно 0,1 ppm до приблизительно 10 ppm. Альтернативные диапазоны количества, модулирующего сладкий вкус и аромат, могут составлять от приблизительно 0,01 ppm до приблизительно 30 ppm, от приблизительно 0,05 ppm до приблизительно 15 ppm, от приблизительно 0,1 ppm до приблизительно 5 ppm или от приблизительно 0,1 ppm до приблизительно 3 ppm. В некоторых вариантах осуществления количество, модулирующее сладкий вкус и аромат, является количеством, соответствующим лиганд-усиливающей концентрации (концентрациям) модуляторов сладкого вкуса и аромата по настоящему изобретению.

"Количество, модулирующее рецептор сладкого вкуса" в данном документе относится к количеству соединения, достаточному для модуляции (активации, усиления или подавления) белка-рецептора сладкого вкуса. Во многих вариантах осуществления настоящего изобретения количество, модулирующее рецептор сладкого вкуса, составляет по меньшей мере приблизительно 10 нМ, или по меньшей мере приблизительно 100 нМ (т.е. приблизительно 0,1 мкМ), или по меньшей мере приблизительно 1 мкМ, или по меньшей мере приблизительно 10 мкМ. "Количество, модулирующее или активирующее рецептор T1R2/T1R3" является количеством соединения, которое является достаточным для модуляции или активации рецептора T1R2/T1R3. "Рецептор сладкого вкуса" является вкусовым рецептором, модуляцию которого можно осуществлять с помощью сладкого

соединения. Предпочтительно рецептором сладкого вкуса является сопряженный с G-белком рецептор и более предпочтительно рецептором сладкого вкуса является рецептор T1R2/T1R3.

Соединения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение, характеризующееся структурной формулой (I):



или его соль или сольват; где

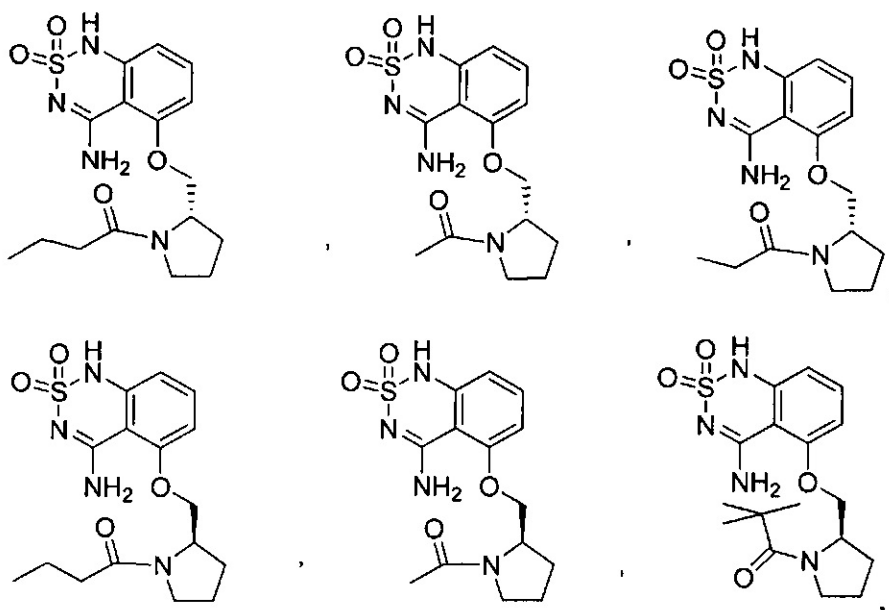
A представляет собой необязательно замещенное четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленное азагетероциклическое кольцо;

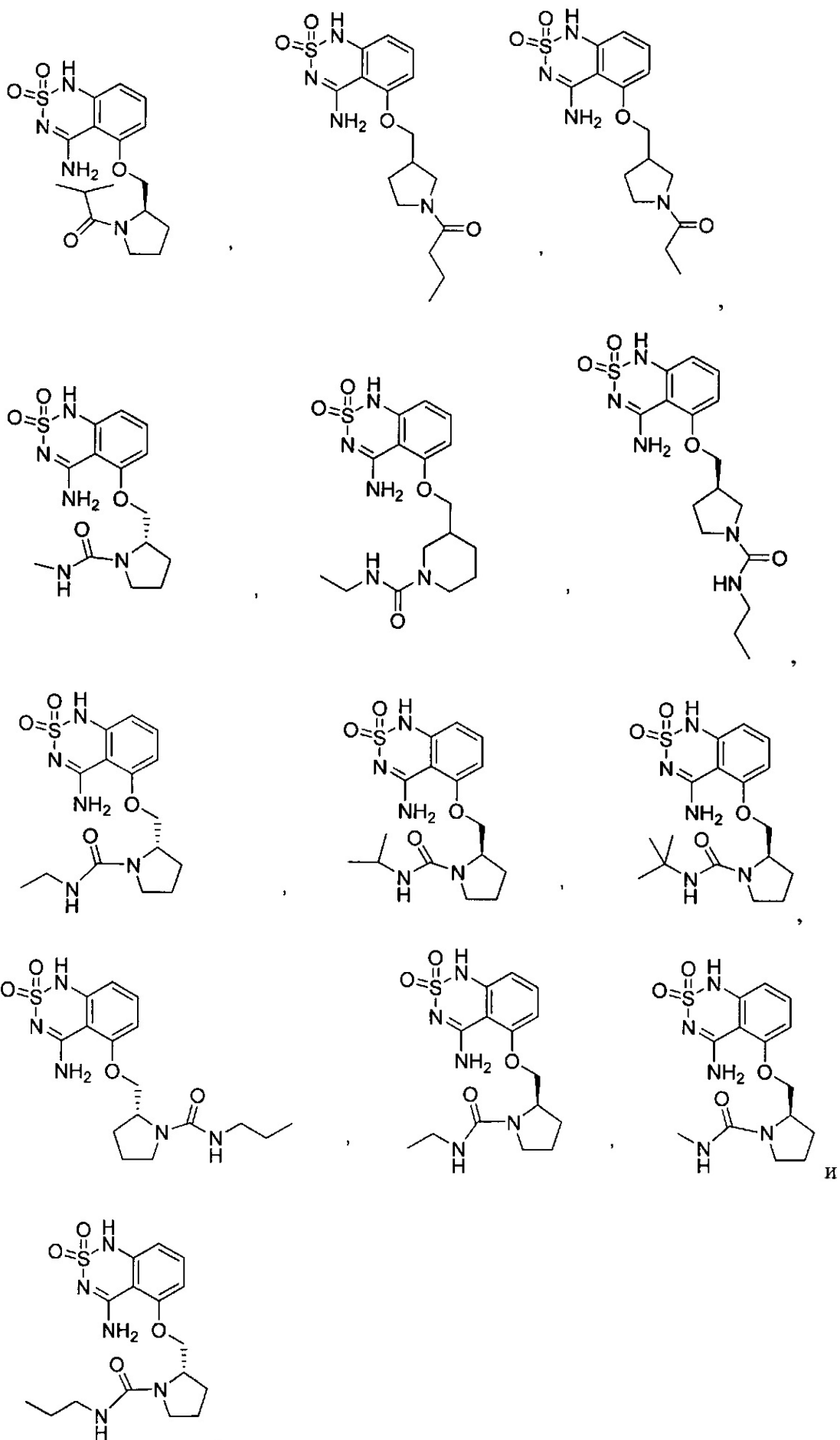
X представляет собой ковалентную связь или $-NR^1-$;

R^1 представляет собой водород или C1-С6алкил; и

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикл, замещенный карбоцикл, гетероцикл, замещенный гетероцикл, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения формула (I) не включает следующие соединения:



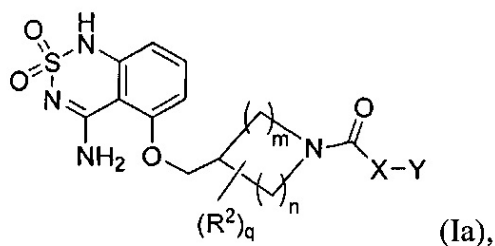


В одном варианте осуществления формулы (I) X представляет собой NH.

В одном варианте осуществления формулы (I) X представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления формулы (I) A представляет собой необязательно замещенное пяти-, шести- или семичленное азициклическое кольцо. В одном варианте осуществления формулы (I) A представляет собой необязательно замещенное шестичленное азициклическое кольцо. В одном варианте осуществления формулы (I) A представляет собой необязательно замещенный пиперидин.

В одном варианте осуществления формулы (I) соединение может быть представлено структурной формулой (Ia):



где

m равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

n равно 0, 1, 2 или 3 при условии, что m+n больше 1 и меньше 7;

q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 при условии, что q меньше m+n;

X представляет собой ковалентную связь или -NR¹-;

R¹ представляет собой водород или C1-С6алкил;

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикл, замещенный карбоцикл, гетероцикл, замещенный гетероцикл, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил; и

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из алкила, гетероалкила, галогена, гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, циано, нитро, галогеналкила, карбоновой кислоты, амида, сложного эфира, ацила, тиола, алкилтио и сульфонамида.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) X представляет собой NH.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) X представляет собой ковалентную связь.

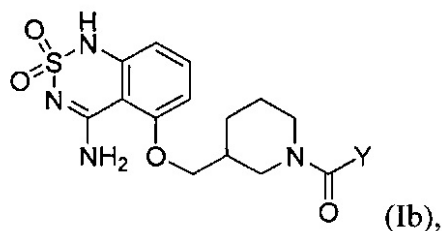
В одном варианте осуществления формулы (Ia) m равно 1, 2, 3 или 4; а n равно 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) q равно 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) q равно 0.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) m равно 4, а n равно 0; или m равно 3, а n равно 1; или как m, так и n равно 2.

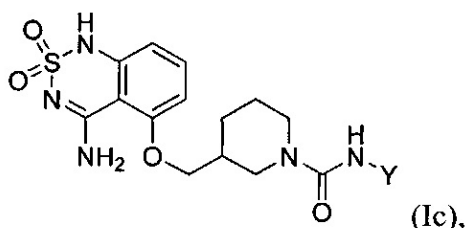
В одном варианте осуществления формулы (Ia) соединение может быть представлено структурной формулой (Ib):



где

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикллил, замещенный карбоцикллил, гетероцикллил, замещенный гетероцикллил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

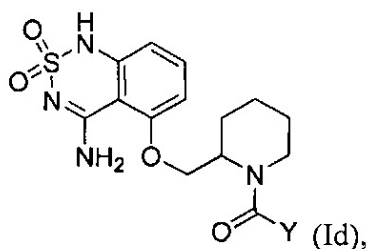
В одном варианте осуществления формулы (Ia) соединение может быть представлено структурной формулой (Ic):



где

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикллил, замещенный карбоцикллил, гетероцикллил, замещенный гетероцикллил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

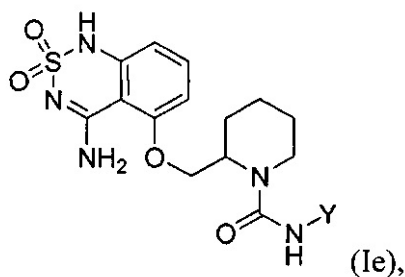
В одном варианте осуществления формулы (Ia) соединение может быть представлено структурной формулой (Id):



где

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикллил, замещенный карбоцикллил, гетероцикллил, замещенный гетероцикллил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

В одном варианте осуществления формулы (Ia) соединение может быть представлено структурной формулой (Ie):



где

Y представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, карбоцикллил, замещенный карбоцикллил, гетероцикллил, замещенный гетероцикллил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

В одном варианте осуществления формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) Y представляет

собой C1-C12алкил, замещенный C1-C12алкил, C1-C12 гетероалкил или замещенный C1-C12 гетероалкил.

В одном варианте осуществления формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) Y представляет собой трех - десятичленный карбоцикл, замещенный трех - десятичленный карбоцикл, трех - десятичленный гетероцикл или замещенный трех - десятичленный гетероцикл.

В одном варианте осуществления формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) Y представляет собой шести - пятнадцатичленный арил, замещенный шести - пятнадцатичленный арил, пяти - десятичленный гетероарил, пяти - десятичленный замещенный гетероарил.

В одном варианте осуществления формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) Y представляет собой -(C1-C3алкилен)-арил или -(C1-C3алкилен)-замещенный арил.

В одном варианте осуществления формулы (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) Y представляет собой -(C1-C3алкилен)-гетероарил или -(C1-C3алкилен)-замещенный гетероарил.

В одном варианте осуществления формулы (Ic) или (Ie) Y представляет собой C1-C12алкил, замещенный C1-C12алкил, пяти- или шестичленный гетероарил, замещенный пяти- или шестичленный гетероарил, -(C1-C3алкилен)-(пяти- или шестичленный гетероарил) или -(C1-C3алкилен)-(замещенный пяти- или шестичленный гетероарил).

В любом из данных предыдущих вариантов осуществления гетероарил представляет собой пиррол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиразин, каждый из которых является необязательно замещенным. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридин.

В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой C1-C12алкил, замещенный C1-C12алкил, C1-C12 гетероалкил или замещенный C1-C12 гетероалкил. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления необязательно замещенный C1-C12алкил или C1-C12 гетероалкил может быть неразветвленным или разветвленным.

В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой трех-, четырех-, пяти-, шести- или семичленный циклоалкил, замещенный трех-, четырех-, пяти-, шести- или семичленный циклоалкил, пяти-, шести- или семичленный гетероцикл или замещенный пяти-, шести- или семичленный гетероцикл. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, каждый из которых является необязательно замещенным. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления гетероцикл представляет собой тетрагидрофуран или тетрагидропиран, каждый из которых является необязательно замещенным.

В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой фенил или замещенный фенил.

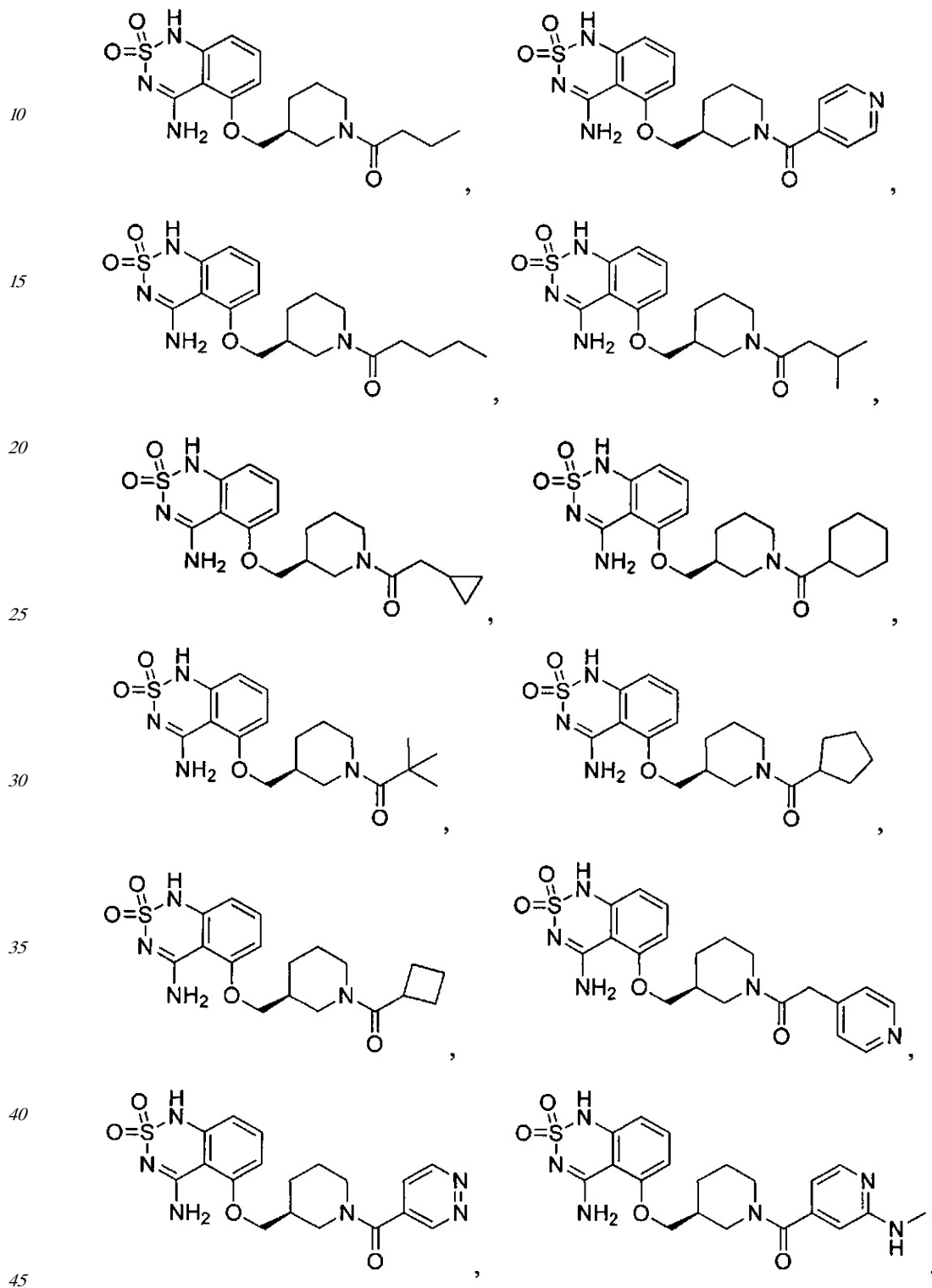
В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой необязательно замещенный пяти- или шестичленный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный десяти - двенадцатичленный бициклический гетероарил. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из пиррола, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиридин-N-оксида, хинолина, имидазопиридина и пиазолопиридина, каждый из которых является необязательно замещенным.

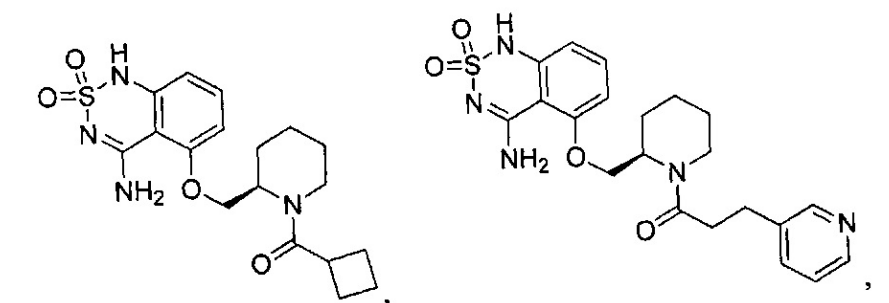
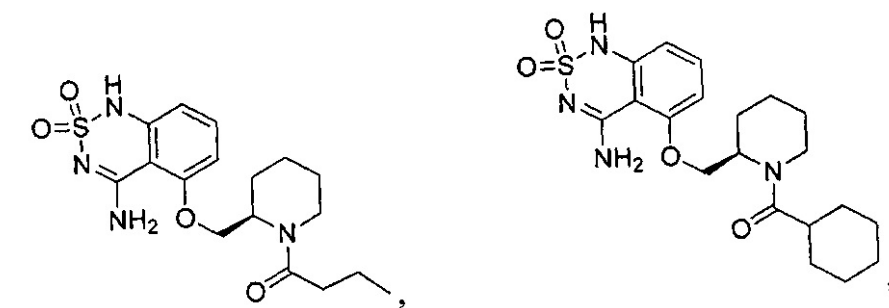
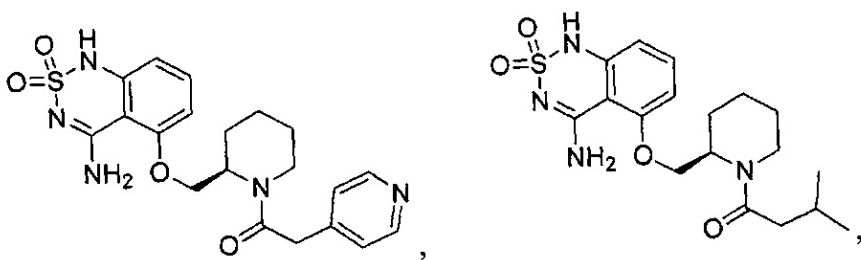
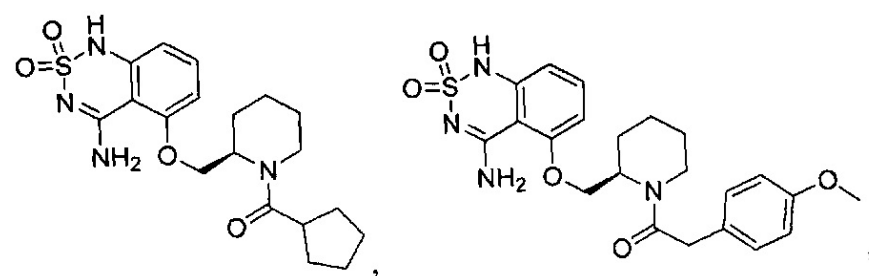
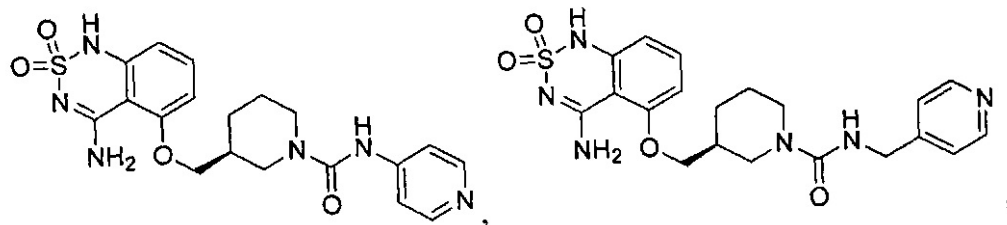
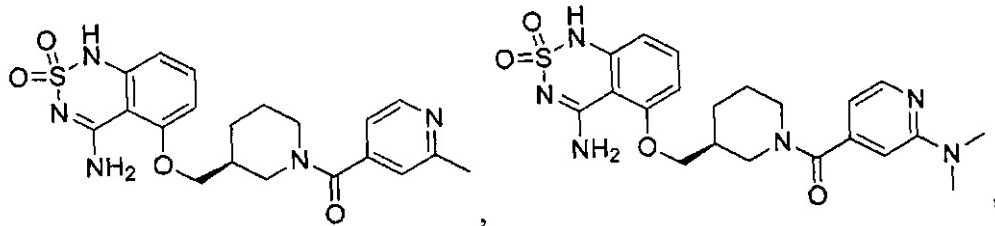
В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой -CH₂-фенил или -C(CH₃)₂-замещенный фенил.

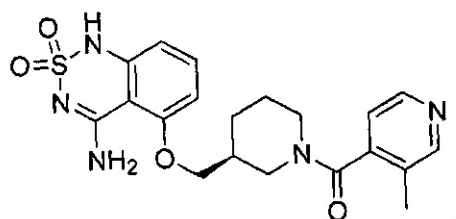
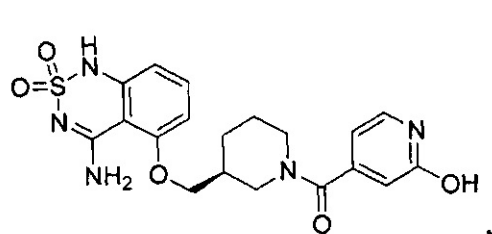
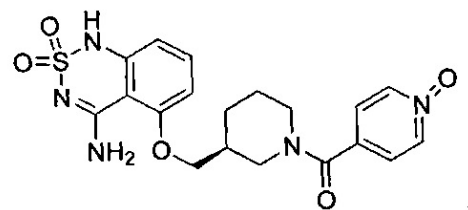
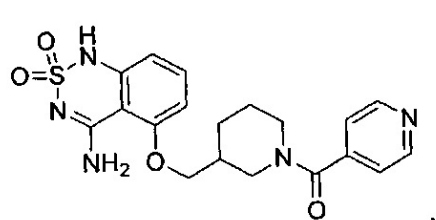
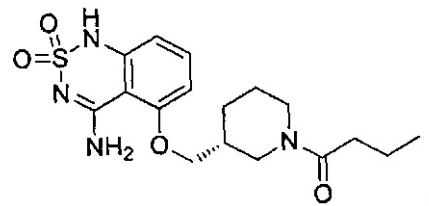
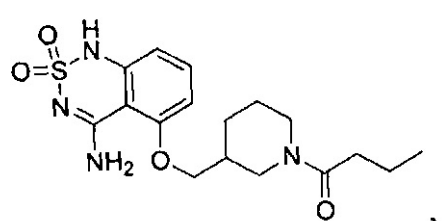
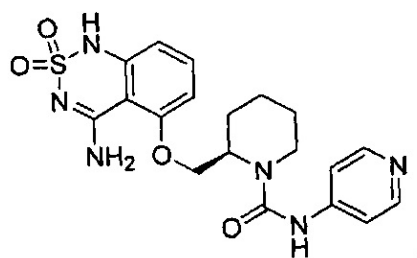
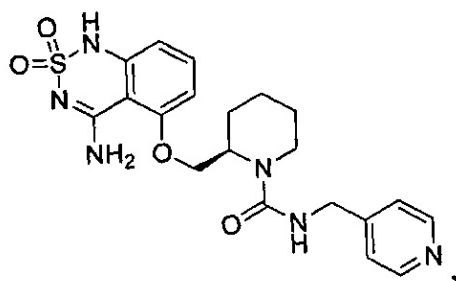
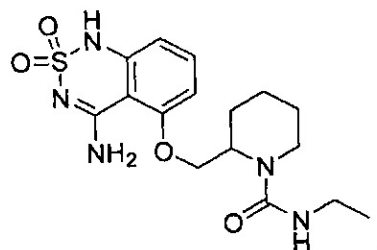
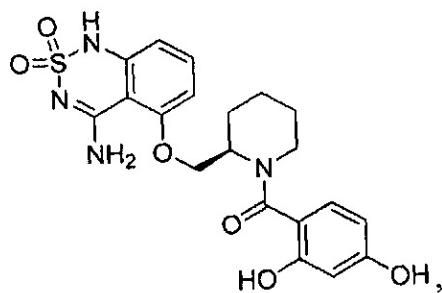
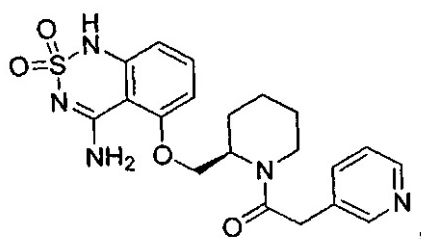
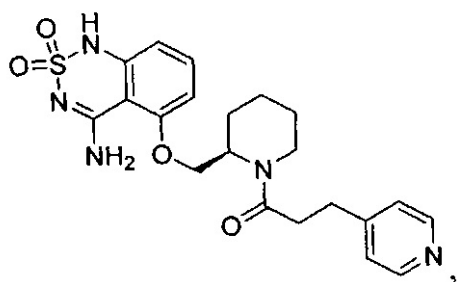
В одном варианте осуществления формулы (Ib) или (Id) Y представляет собой -CH₂-гетероарил или -C(CH₃)₂-замещенный гетероарил. В любом из данных предыдущих

вариантов осуществления гетероарил представляет собой пиррол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиазин, каждый из которых является необязательно замещенным. В любом из данных предыдущих вариантов осуществления гетероарил представляет собой необязательно замещенный пиридин.

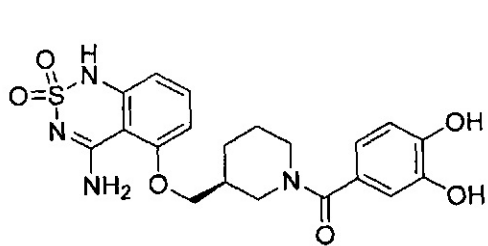
5 В некоторых конкретных вариантах осуществления формулы (I) соединение выбрано из группы, состоящей из



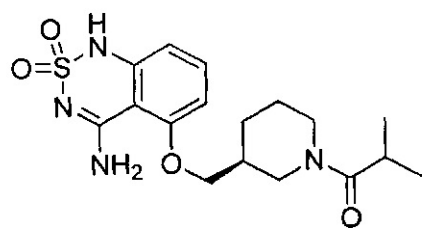




5

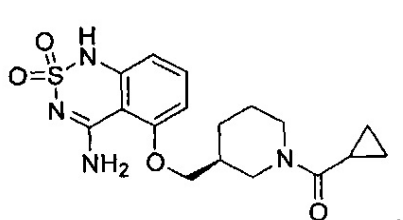


,

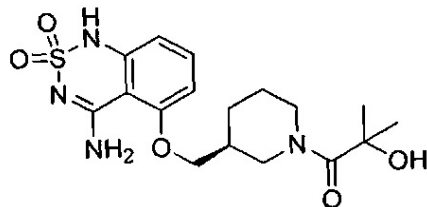


,

10

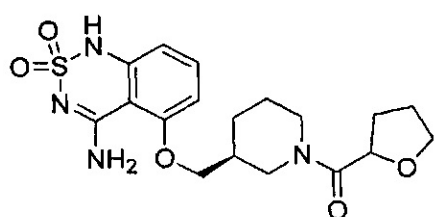


,

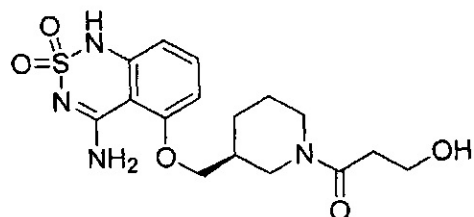


,

15

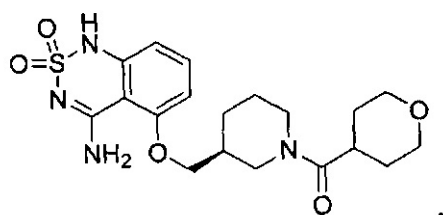


,

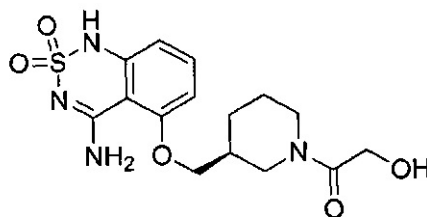


,

20



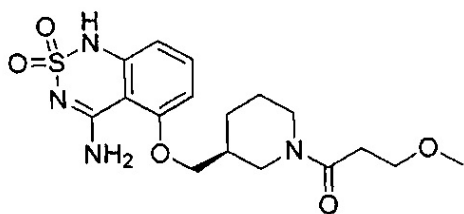
,



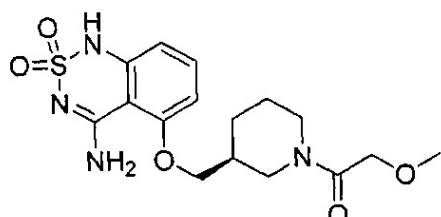
,

25

30

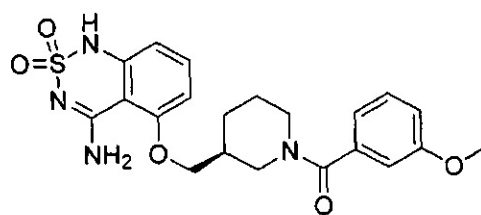


,

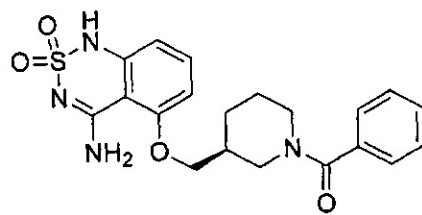


,

35

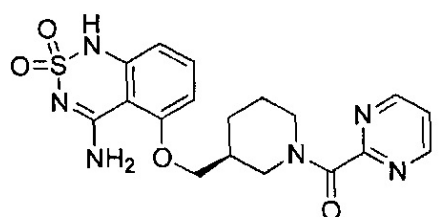


,

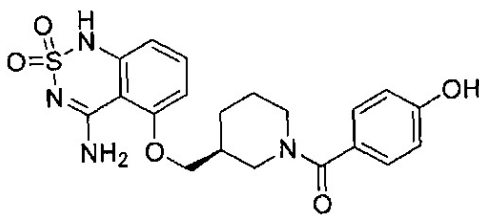


,

40

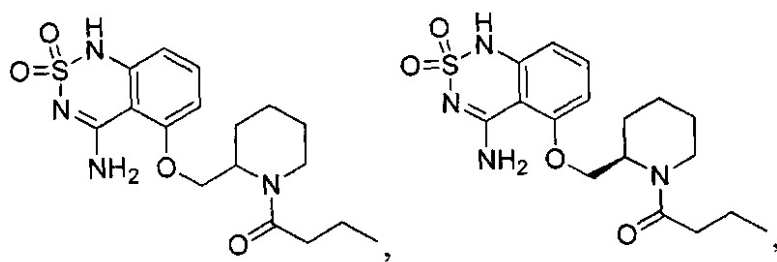
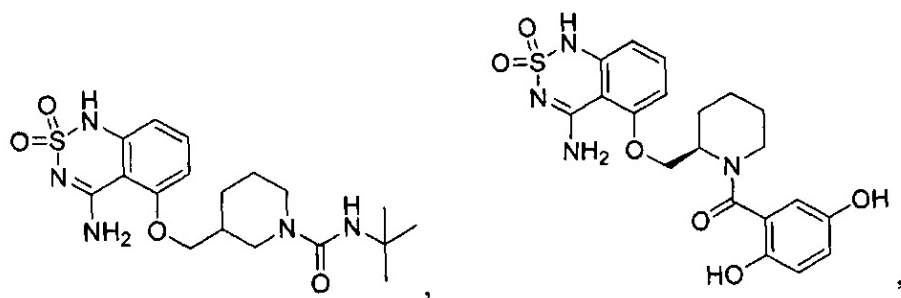
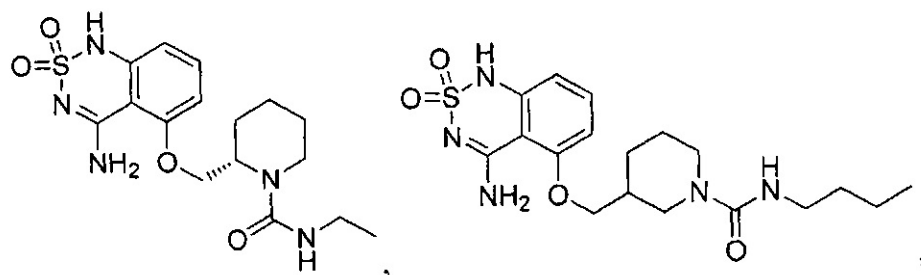
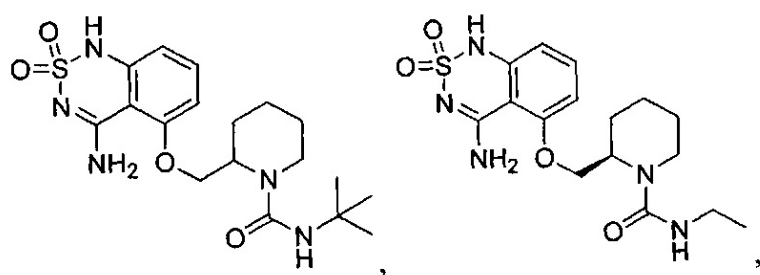
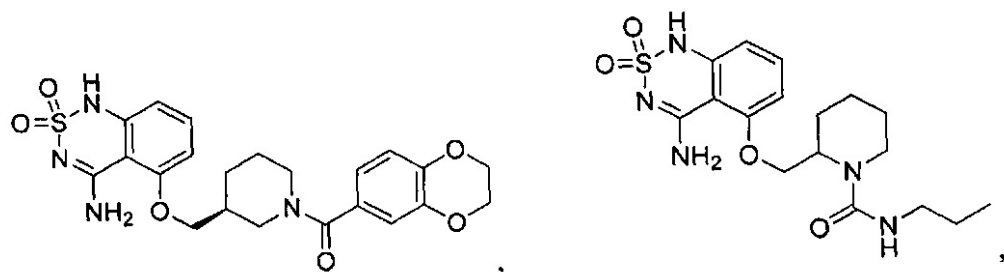
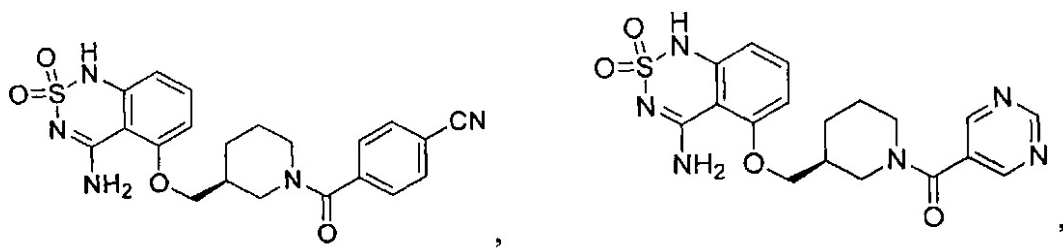


,

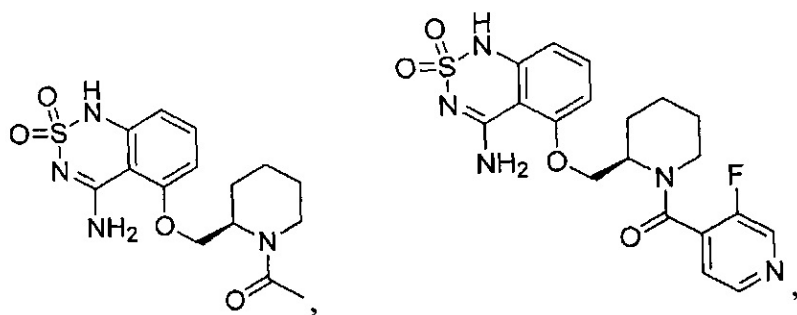


,

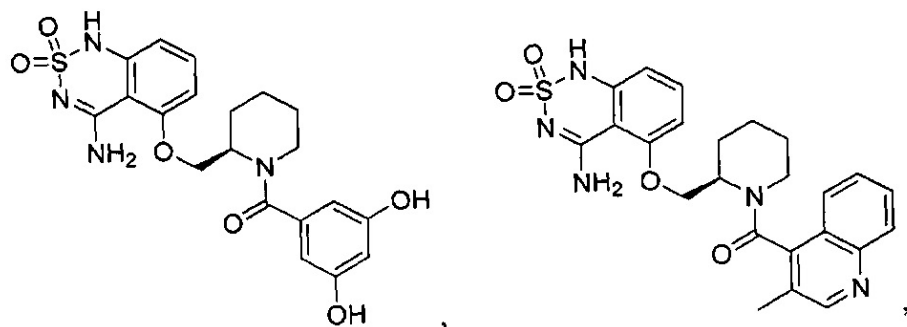
45



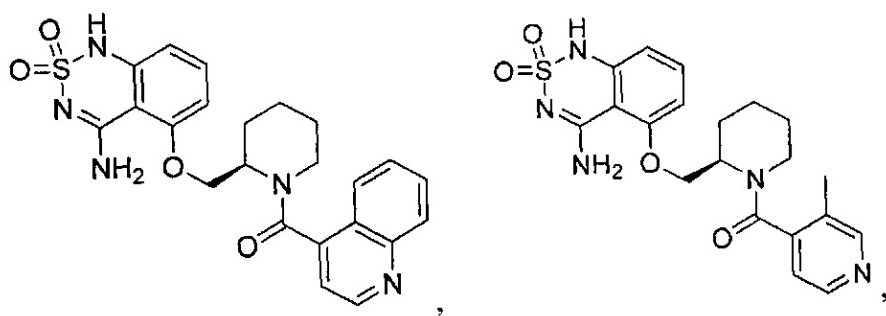
5



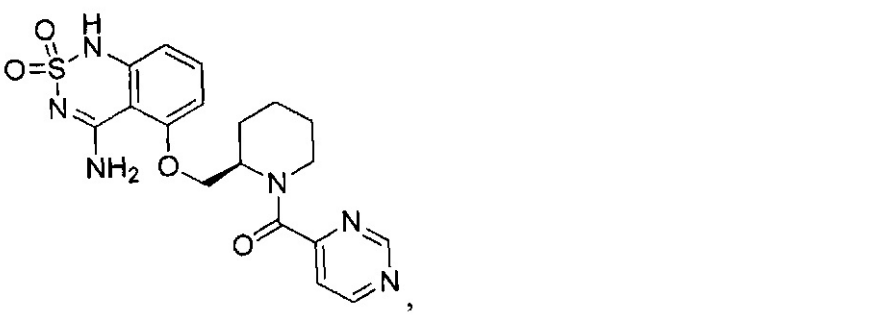
10



15

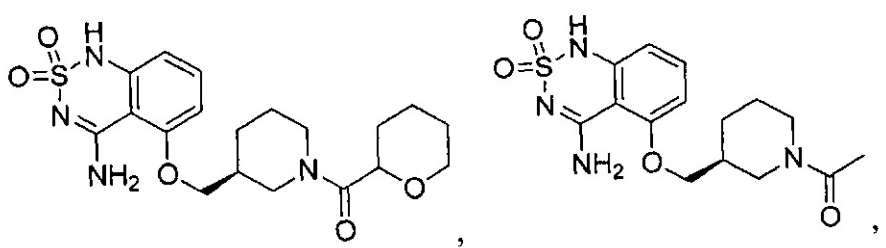


20



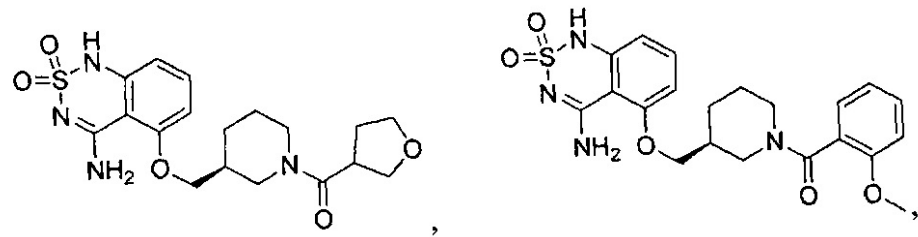
25

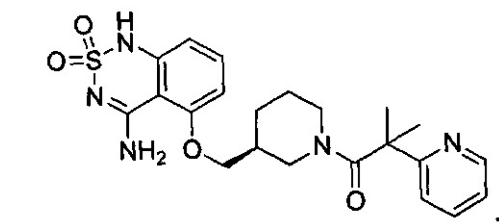
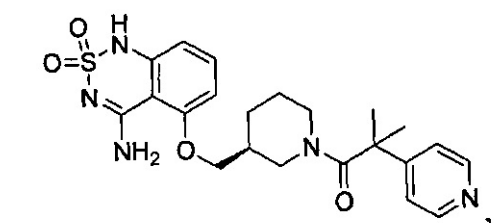
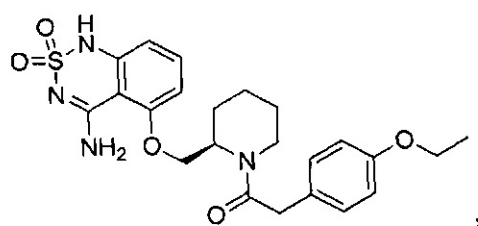
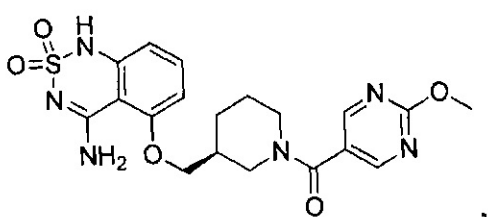
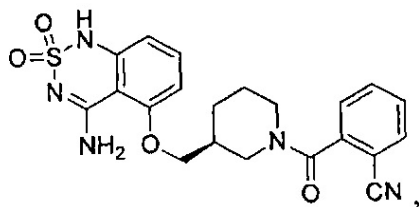
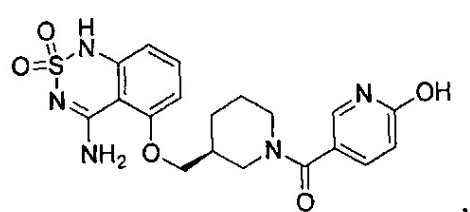
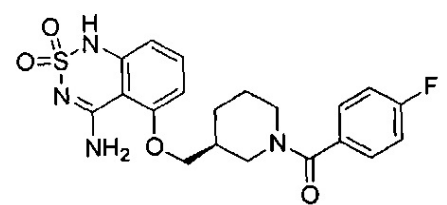
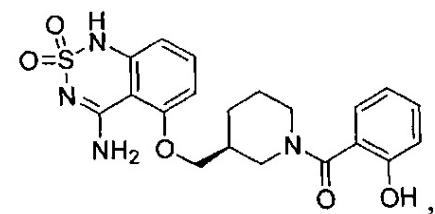
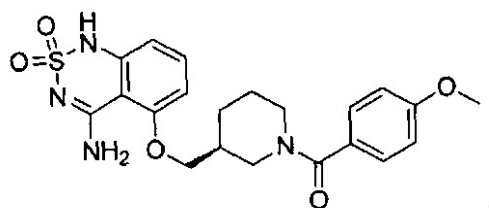
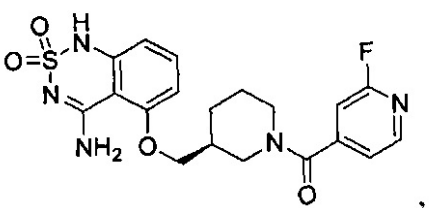
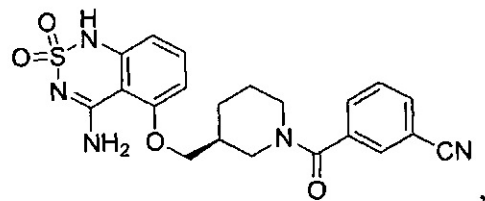
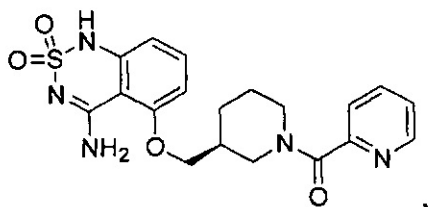
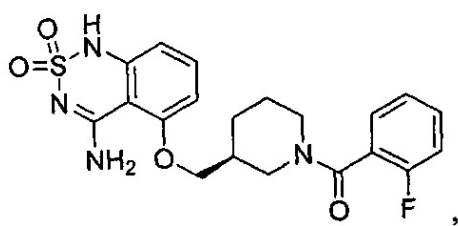
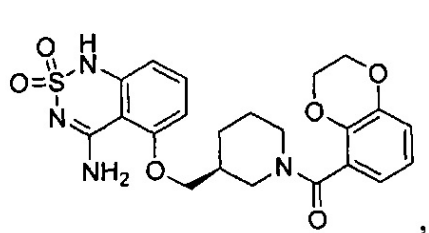
30



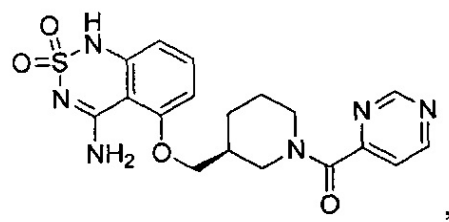
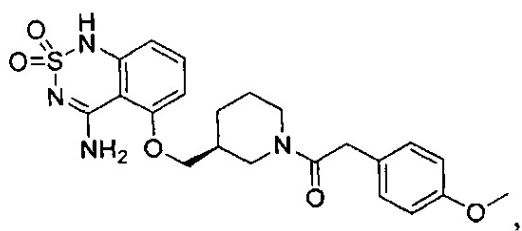
40

45

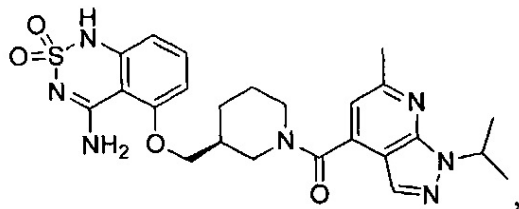
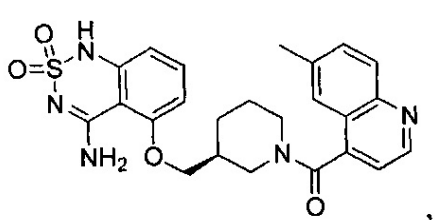




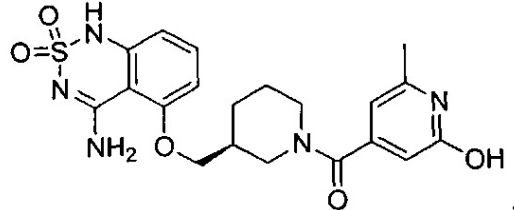
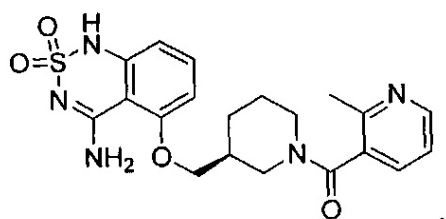
5



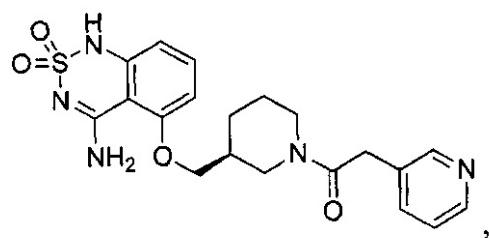
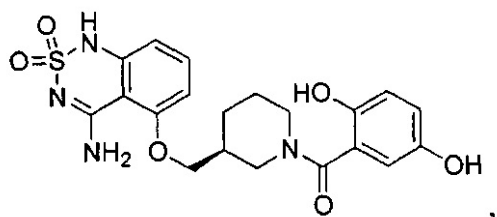
10



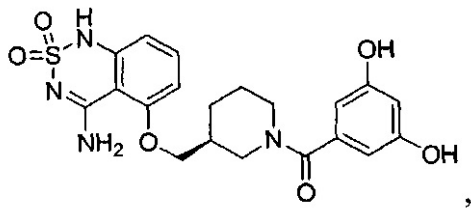
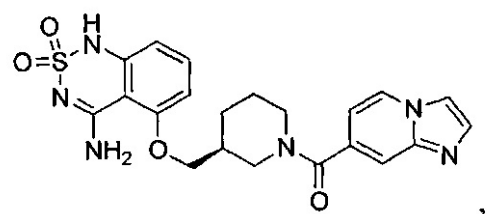
15



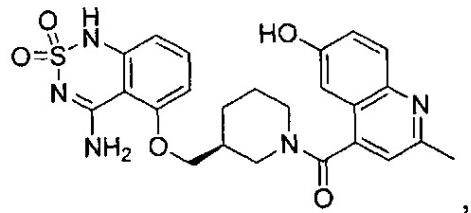
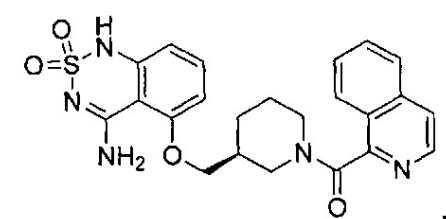
20



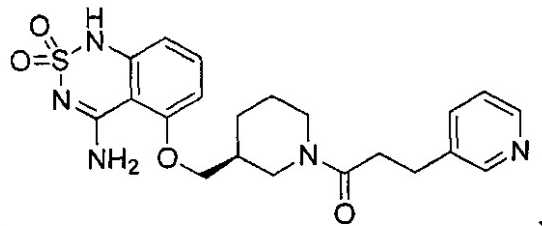
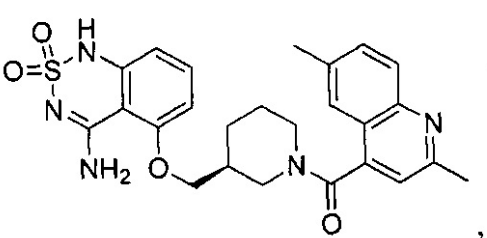
25



30

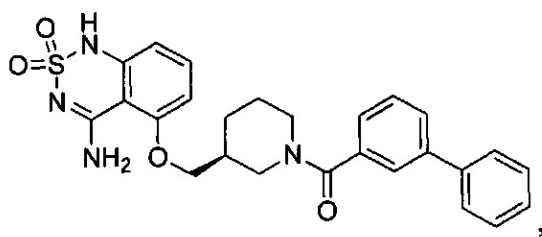
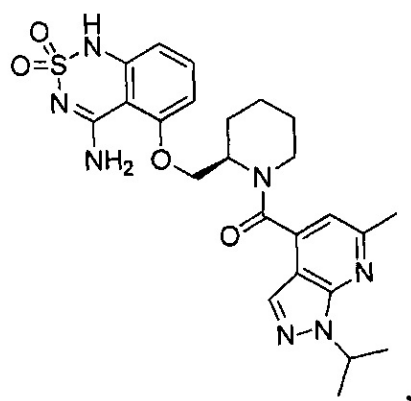
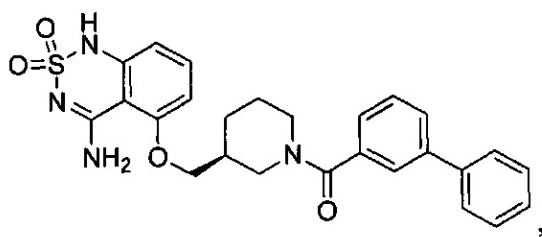
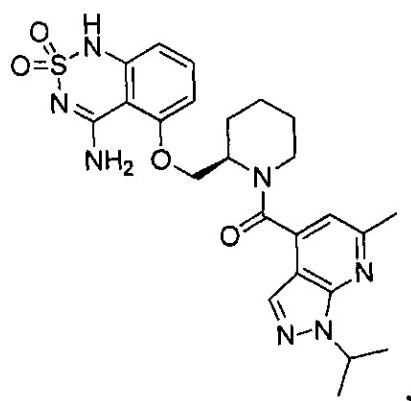
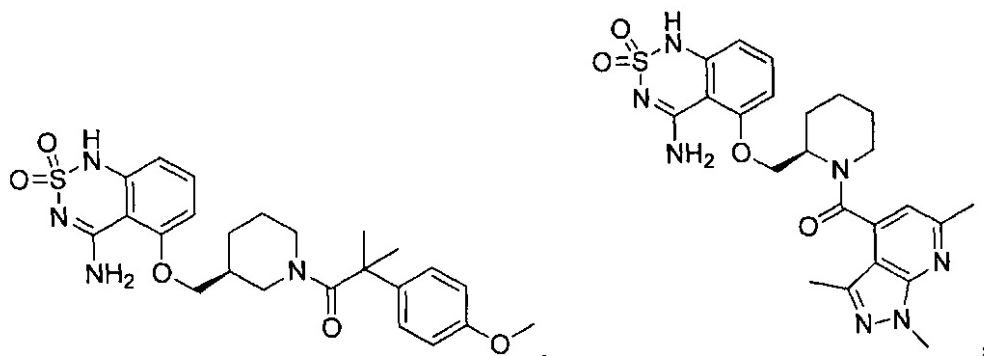
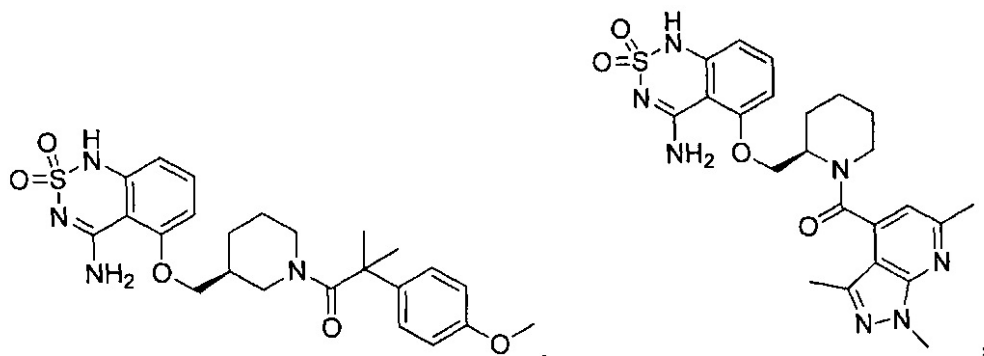
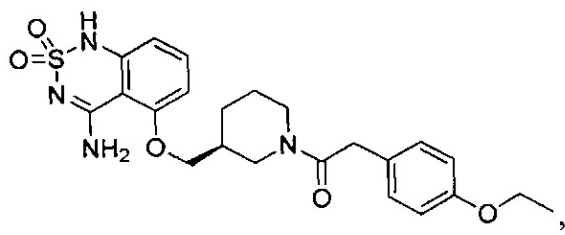
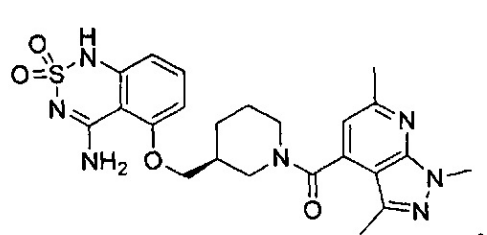
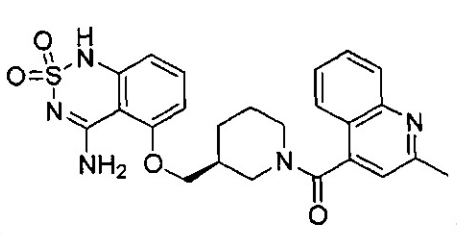
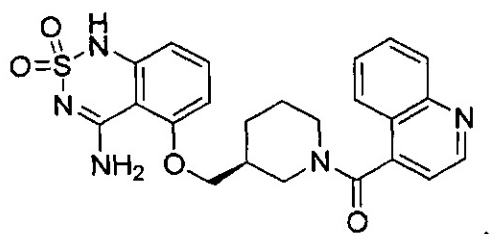
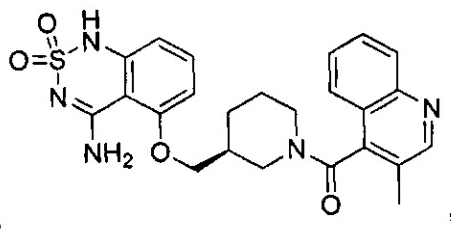
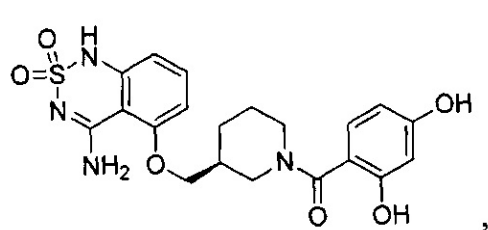


35

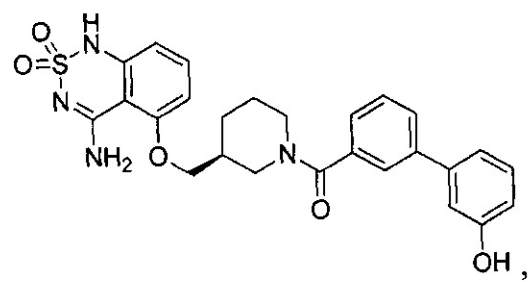
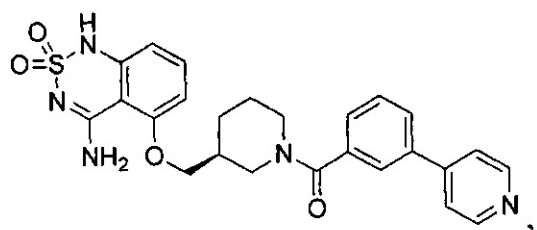


40

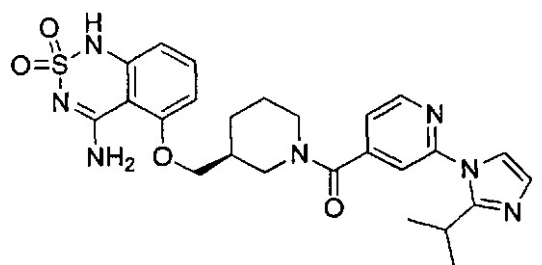
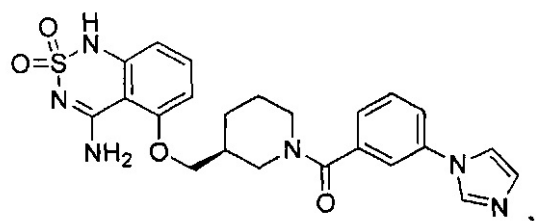
45



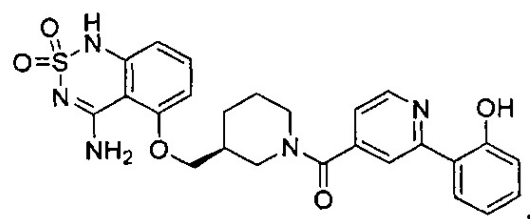
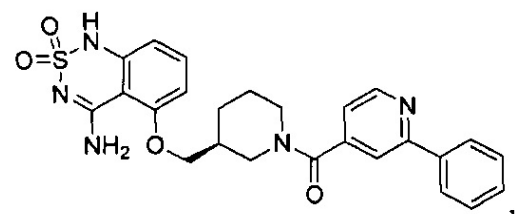
5



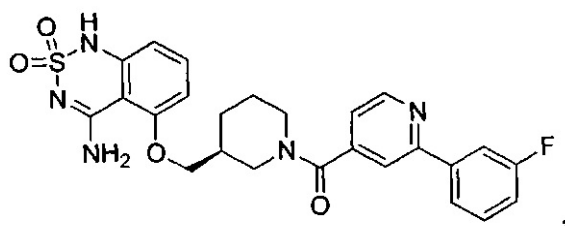
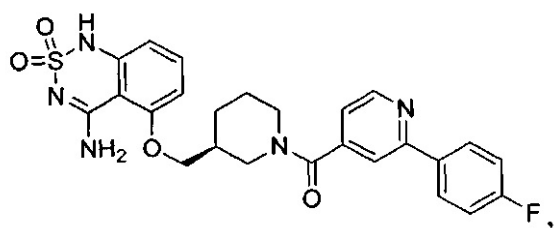
10



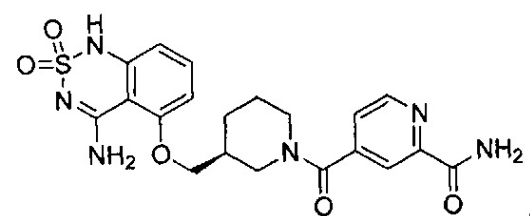
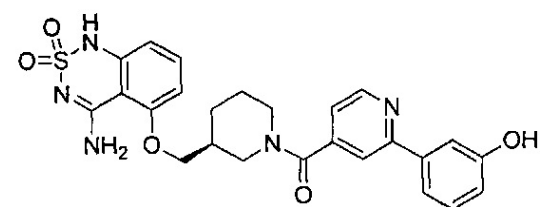
15



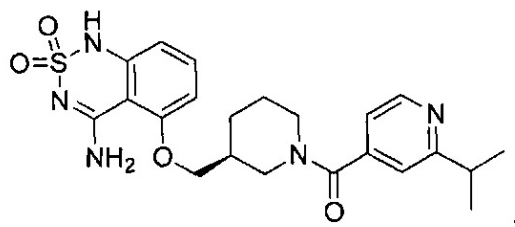
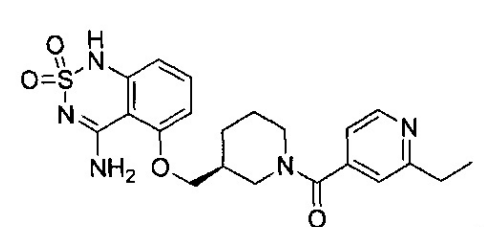
20



25

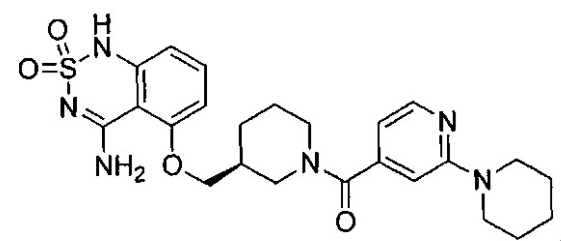
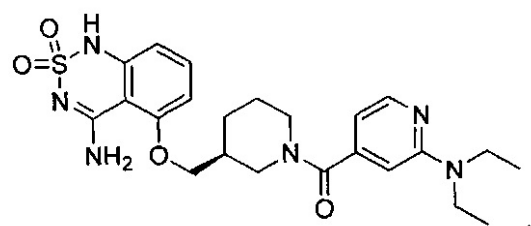


30

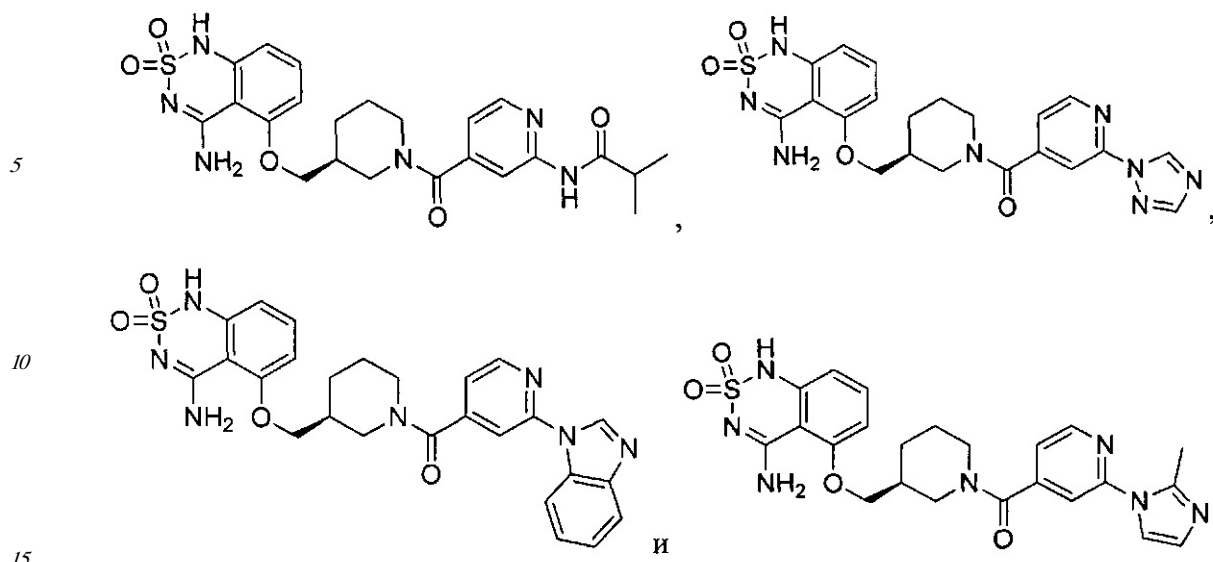


35

40



45



Композиции

Соединения по настоящему изобретению можно применять в одном или нескольких способах по настоящему изобретению, например, модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией. В соответствии с настоящим изобретением способ модуляции хеморецептора и/или его лиганда включает модуляцию активности, структуры, функции, экспрессии и/или модификацию хеморецептора, а также модуляцию, лечение или принятие профилактических мер в отношении состояния, например, физиологического или патологического состояния, связанного с хеморецептором. В целом, физиологическое или патологическое состояние, связанное с хеморецептором, включает состояние, заболевание или нарушение, связанное с хеморецептором и/или его лигандом, например, нарушения желудочно-кишечного тракта, метаболические нарушения, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и т.д. В одном варианте осуществления способ включает усиление или увеличение сладкого вкуса и аромата. В другом варианте осуществления способ включает модуляцию рецептора сладкого вкуса и/или его лиганда, экспрессируемого в участке тела, помимо вкусовых сосочков, таком как внутренний орган. Как правило, соединения по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации, могут быть предоставлены в композиции, такой как, например, пригодная для приема внутрь композиция. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может обеспечивать более сходный с сахаром временной профиль и/или профиль вкуса и аромата для композиции подсластителей путем комбинации одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с одним или несколькими подсластителями в композиции подсластителей. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может усиливать или увеличивать сладкий вкус композиции путем обеспечения контакта содержащей его композиции с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению с образованием модифицированной композиции. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может содержаться в композиции, которая модулирует рецепторы сладкого вкуса и/или их лиганды, экспрессируемые в организме, помимо вкусовых сосочков.

Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и их различные подвиды и виды и их соли и/или сольваты должны предпочтительно быть приемлемыми с точки зрения пригодности в пищу, например, считаться подходящими для употребления в пищу или

для питья с точки зрения придания немодифицированным пригодным в пищу композициям улучшенного и/или приятного сладкого вкуса, и не должны быть в значительной степени токсичными или вызывать неблагоприятные или нежелательные фармакологические или токсикологические эффекты у животного или человека в
 5 обычных концентрациях, в которых их применяют в качестве средств, придающих вкус и аромат, для пригодных в пищу композиций.

Одним из способов показать, что соединение-ароматизатор является приемлемым с точки зрения пригодности в пищу, является тестирование и/или оценка соединения группой экспертов Ассоциации производителей ароматизаторов и экстрактов (FEMA)
 10 и объявление их "общепризнанными безопасными" ("GRAS"). Процесс оценки FEMA/GRAS соединений-ароматизаторов является сложным, но хорошо известен специалистам в области техники, связанной с изготовлением пищевых продуктов, как рассматривается Smith и соавт. в статье под названием "GRAS Flavoring Substances 21," Food Technology, 57(5), pgs 46-59, May 2003, полное содержание которой, таким образом, включено в
 15 данный документ с помощью ссылки. Помимо группы экспертов FEMA, производитель может собрать группу независимых, квалифицированных экспертов в соответствующих научных дисциплинах для оценки безопасности определенного соединения для получения статуса GRAS. Этот процесс известен как "самостоятельное определение статуса GRAS". Другим способом показать, что соединение-ароматизатор является приемлемым с
 20 точки зрения пригодности в пищу, является получение благоприятного заключения от Экспертного комитета WHO/FAO по пищевым добавкам, или JECFA. Существуют также другие способы оценки, такие как независимое заключение регуляторного органа, которые, как правило, известны специалистам в области техники, связанной с изготовлением пищевых продуктов.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут
 25 быть использованы в лиганд-усиливающих концентрациях, например, очень низких концентрациях порядка нескольких частей на миллион, в комбинации с одним или несколькими известными подсластителями, природными или искусственными, для уменьшения концентрации известного подсластителя, необходимой для получения
 30 пригодной для приема внутрь композиции, имеющей желаемую степень сладости.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению могут усиливать, т.е. интенсифицировать или приумножать, сладость подсластителя при широком диапазоне pH, например, от более низкого значения pH до нейтрального значения pH. Более низкое значение и нейтральное значение pH
 35 включает без ограничения pH от приблизительно 2,1 до приблизительно 8,5; от приблизительно 2,3 до приблизительно 8,0; от приблизительно 2,5 до приблизительно 7,5 и от приблизительно 2,6 до приблизительно 7,3. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут усиливать, т.е. интенсифицировать или приумножать сладость подсластителя в диапазоне pH от приблизительно 2,8 до
 40 приблизительно 7,1. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут усиливать ощущаемую сладость фиксированной концентрации подсластителя в тестах в отношении вкуса при концентрации соединения приблизительно 50 мкМ, 40 мкМ, 30 мкМ, 20 мкМ или 10 мкМ как при низком, так и при нейтральном значении pH. В определенных вариантах осуществления усиливающий
 45 фактор соединений по настоящему изобретению при более низком значении pH практически такой же, как и усиливающий фактор соединений при нейтральном значении pH. Такое устойчивое свойство усиления сладкого вкуса при широком диапазоне pH делает соединения по настоящему изобретению подходящими вариантами для широкого

применения в большом разнообразии пищевых продуктов и напитков.

Широко применяемые известные или искусственные подсластители для применения в таких комбинациях подсластителей включают без ограничения обычные сахаридные подсластители, например, сахарозу, фруктозу, глюкозу, и композиции подсластителей, включающие природные сахара, такие как кукурузная патока (в том числе кукурузная патока с высоким содержанием фруктозы), или другие концентрированные сиропы или подсластители, полученные из природных источников на основе фруктов и овощей, полу-синтетические подсластители, являющиеся "сахароспиртами", такие как эритрит, изомальт, лактит, маннит, сорбит, ксилит, мальтодекстрин и т.п., и искусственные подсластители, такие как аспартам, сахарин, ацесульфам-К, цикламат, сукралоза и алитам. Подсластители также включают цикламиную кислоту, могозид, тагатозу, мальтозу, галактозу, маннозу, сахарозу, фруктозу, лактозу, неотам и другие производные аспартама, глюкозу, D-триптофан, глицин, мальтит, лактит, изомальт, гидрогенизированный глюкозный сироп (HGS), гидрогенизированный гидролизат крахмала (HSH), стевиозид, ребаудиозид А и другие сладкие гликозиды на основе Stevia, каррелам и другие подсластители на основе гуанидина и т.д. Термин "подсластители" также включает комбинации подсластителей, раскрытых в данном документе.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению добавляют в непригодную в пищу композицию или несъедобный продукт, такие как добавки, нутрицевтики, функциональные пищевые продукты (например, любую свежую или обработанную пищу, которая, как утверждается, имеет лечебно-профилактические свойства и/или свойства предупреждения заболеваний помимо основной питательной функции доставки питательных веществ), фармацевтический продукт, безрецептурный (ОТС) продукт, продукт для ухода за полостью рта, косметические продукты, такие как подслащенные бальзамы для губ и другие продукты личной гигиены.

В целом, безрецептурный (ОТС) продукт и продукт для ухода за полостью рта, как правило, относятся к бытовому продукту и/или продукту для личного пользования, которые могут продаваться без рецепта и/или без визита к специалисту-медику. Примеры ОТС-продуктов включают без ограничения витамины и диетические добавки; местные анальгетики и/или анестетики; лечебные средства от кашля, простуды и аллергии; антигистаминные препараты и/или лечебные средства от аллергии и их комбинации. Витамины и диетические добавки включают без ограничения витамины, диетические добавки, тонизирующие средства/бутилированные питательные напитки, витамины для детей, диетические добавки, любые другие продукты питания или имеющие отношение к питанию продукты или обеспечивающие питание продукты и их комбинации. Местные анальгетики и/или анестетики включают любые кремы/мази/гели для местного применения, используемые для облегчения болезненных ощущений, локализованных поверхностно или глубоко, и болей, например, мышечной боли; гель для устранения боли при прорезывании зубов; пластыри с анальгетическим ингредиентом и их комбинации. Лечебные средства от кашля, простуды и аллергии включают без ограничения средства, уменьшающие отек, лечебные средства от кашля, препараты для горла, кондитерские изделия, содержащие лекарственные средства, антигистаминные препараты и лечебные средства от кашля, простуды и аллергии для детей и комбинированные продукты. Антигистаминные препараты и/или лекарственные средства от аллергии включают без ограничения любые системные терапевтические средства от поллиноза, аллергического ринита, укусов и укусов насекомых. Примеры продукта для ухода за полостью рта включают без ограничения очищающие полоски для полости рта, зубную пасту, зубные щетки, жидкости для полоскания рта/зубные

эликсиры, средства для ухода за зубами, освежители для полости рта, средства для отбеливания зубов для домашнего использования, средства для чистки зубов и зубную нить.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению добавляют в пищевые или питьевые продукты или составы. Примеры пищевых и питьевых продуктов или составов включают без ограничения сладкие покрытия, разновидности сахарной глазури или глазури для пригодных в пищу продуктов или любой объект, включенный в категорию супов, категорию сухих пищевых продуктов, подвергшихся обработке, категорию напитков, категорию готовых блюд, категорию расфасованных в металлическую тару или консервированных пищевых продуктов, категорию замороженных пищевых продуктов, подвергшихся обработке, категорию охлажденных пищевых продуктов, подвергшихся обработке, категорию закусочных пищевых продуктов, категорию хлебобулочных изделий, категорию кондитерских изделий, категорию молочных продуктов, категорию мороженого, категорию заменителей пищи, категорию макаронных изделий и лапши и категорию соусов, заправок, приправ, категорию продуктов детского питания и/или категорию пастообразных продуктов.

Как правило, к категории супов относится расфасованный в металлическую тару/ консервированный, дегидрированный суп, суп быстрого приготовления, охлажденный, УНТ и замороженный суп. Для целей данного определения суп(ы) означает пищу, изготовленную из мяса, птицы, рыбы, овощей, круп, фруктов и других ингредиентов, приготовленную в виде жидкости, которая может включать видимые кусочки некоторых или всех из данных ингредиентов. Он может быть прозрачным (как жидкий суп) или густым (как густая похлебка), однородным, пюреобразным или комковатым, готовым к подаче на стол, полусгущенным или сгущенным и может подаваться горячим или холодным, в качестве первого блюда или в качестве основного блюда во время приема пищи или в качестве закуски между приемами пищи (которую пьют маленькими глотками как напиток). Суп можно использовать как ингредиент для приготовления других компонентов пищи и может охватывать диапазон от жидких супов (консоме) до соусов (супы на основе сливок или сыра).

Категория дегидрированных и кулинарных пищевых продуктов обычно подразумевает: (i) вспомогательные продукты для приготовления, такие как порошки, гранулы, пасты, концентрированные жидкие продукты, в том числе концентрированный бульон, бульон и бульоноподобные продукты в форме прессованных кубиков, таблеток или порошка или в гранулированной форме, которые продаются отдельно как готовый продукт или как ингредиент в продукте, соусах и рецептурных смесях (вне зависимости от технологии); (ii) пищевые растворимые продукты, такие как дегидрированные и сублимированные супы, в том числе дегидрированные суповые смеси, дегидрированные супы быстрого приготовления, дегидрированные супы-полуфабрикаты, дегидрированные или незамороженные заготовки готовых блюд, пища и горячие закуски в расфасовке на одну порцию, в том числе блюда из макаронных изделий, картофеля и риса; и (iii) продукты для улучшения пищи, такие как приправы, маринады, заправки для салатов, сухие присыпки для салатов, дип-соусы, панировка, смеси сливочных масел, пастообразные продукты длительного хранения, пряные острые соусы для жаркого, жидкие рецептурные смеси, концентраты, соусы или смеси соусов, в том числе рецептурные смеси для салата, которые продаются отдельно как готовый продукт или как ингредиент в продукте, дегидрированные, жидкие или замороженные.

Категория напитков обычно подразумевает напитки, смеси и концентраты напитков, в том числе без ограничения газированные и негазированные напитки, алкогольные и

неалкогольные напитки, готовые к употреблению напитки, жидкие концентрированные составы для приготовления напитков, такие как разновидности содовой воды, и сухие порошкообразные смеси-исходный материал для напитков. Категория напитков также включает спиртные напитки, безалкогольные напитки, спортивные напитки,

5 изотонические напитки и горячие напитки. Спиртные напитки включают без ограничения пиво, сидр/грушевый сидр, F&B, вино и спиртосодержащие напитки. Безалкогольные напитки включают без ограничения газированные напитки, такие как напитки типа колы и газированные напитки, отличные от колы; фруктовый сок, такой как сок, нектары, напитки на основе сока и напитки с фруктовым вкусом и ароматом;
10 бутилированную воду, что включает содовую воду, родниковую воду и очищенную/столовую воду; функциональные напитки, которые могут быть газированными или негазированными и могут включать спортивные, энергетические напитки или напитки-настойки; концентраты, такие как жидкие и порошковые концентраты в готовой к употреблению порции. Напитки, либо горячие, либо холодные, включают без
15 ограничения кофе или кофе, употребляемый холодным, такой как свежемолотый, быстрорастворимый и комбинированный кофе; чай или чай, употребляемый холодным, такой как черный, зеленый, белый, оолонг и ароматизированный чай; и другие напитки, включая ароматизированные порошки, порошки на основе солода или растительные порошки, гранулы, брикеты или таблетки, смешиваемые с молоком или водой.

20 К категории закусочных пищевых продуктов обычно относятся любые пищевые продукты, которые могут являться легкой неформальной пищей, включая без ограничения сладкие и острые закуски и закусочные батончики. Примеры закусочных пищевых продуктов включают без ограничения фруктовые закуски, чипсы/хрустящий картофель, закуски, изготовленные с применением экструзии, тортилью/кукурузные
25 чипсы, попкорн, соленые крендельки, орешки и другие сладкие и острые закуски. Примеры закусочных батончиков включают без ограничения батончики на основе гранолы/мюслей, батончики для завтрака, энергетические батончики, фруктовые батончики и другие закусочные батончики.

К категории хлебобулочных изделий обычно относится любой съедобный продукт, процесс приготовления которого включает воздействие тепла или избытка солнечного
30 света. Примеры хлебобулочных изделий включают без ограничения хлеб, булочки, домашнее печенье, круглые пышки, изделия из хлебных злаков, мучные изделия для приготовления тостов, мучные изделия, вафли, тортильи, печенье, пироги, бублики, пироги с начинкой из ягод или плодов, пироги с заварным кремом и начинкой, торт,
35 любые хлебобулочные пищевые продукты и любую их комбинацию.

К категории мороженого обычно относится замороженный десерт, содержащий крем, и сахар, и вещество, придающее вкус и аромат. Примеры мороженого включают без ограничения импульсное мороженое; мороженое для употребления дома; замороженный йогурт и изготовленное вручную мороженое; разновидности мороженого
40 на основе сои, овсяной крупы, фасоли (например, красной фасоли и бобов мунг) и риса.

Категория кондитерских изделий обычно относится к съедобному продукту, сладкому на вкус. Примеры кондитерских изделий включают без ограничения конфеты, желейные конфеты, шоколадные кондитерские изделия, сахарные кондитерские изделия, гумми и т.п. и продукты в любой комбинации.

45 Категория заменителей пищи обычно относится к любому пищевому продукту, предназначенному заменять обычную пищу, в частности, для людей с проблемами со здоровьем или физической формой. Примеры заменителей пищи включают без ограничения продукты для похудения и продукты для выздоровления.

Категория готовых блюд обычно относится к любому пищевому продукту, который может подаваться в качестве пищи без длительного приготовления или обработки. Готовые блюда включают продукты, к которым изготовитель применил рецептурные "приемы", что обеспечило в результате высокую степень готовности, завершенности и удобства. Примеры готовых блюд включают без ограничения расфасованные в металлическую тару/консервированные, замороженные, сухие, охлажденные готовые блюда; обеденные смеси; замороженную пищу; охлажденную пищу и приготовленные салаты.

Категория макаронных изделий и лапши включает любые разновидности макаронных изделий и лапши, включая без ограничения расфасованные в металлическую тару, сухие и охлажденные/свежие макаронные изделия и простую, быстрого приготовления, охлажденную, замороженную и закусочную лапшу.

Категория расфасованных в металлическую тару/консервированных пищевых продуктов включает без ограничения расфасованные в металлическую тару/консервированные мясо и мясные продукты, рыбу/морепродукты, овощи, томаты, фасоль, фрукты, готовые блюда, суп, макаронные изделия и другие расфасованные в металлическую тару/консервированные пищевые продукты.

Категория замороженных пищевых продуктов, подвергшихся обработке, включает без ограничения замороженное подвергшееся обработке мясо, подвергшееся обработке мясо птицы, подвергшуюся обработке рыбу/морепродукты, подвергшиеся обработке овощи, заменители мяса, подвергшийся обработке картофель, хлебобулочные продукты, десерты, готовые блюда, пищу, суп, лапшу и другие замороженные пищевые продукты.

Категория сухих пищевых продуктов, подвергшихся обработке, включает без ограничения рис, десертные смеси, сухие готовые блюда, дегидрированный суп, суп быстрого приготовления, сухие макаронные изделия, простую лапшу и лапшу быстрого приготовления.

Категория охлажденных пищевых продуктов, подвергшихся обработке, включает без ограничения разновидности охлажденного подвергшегося обработке мяса, подвергшиеся обработке рыбные продукты/морепродукты, наборы для ланча, свежесрезанные фрукты, готовые блюда, пищу, приготовленные салаты, суп, свежие макаронные изделия и лапшу.

Категория соусов, заправок и приправ включает без ограничения томатные пасты и пюре, кубики для приготовления бульона/крепкого бульона, травы и специи, глутамат натрия (MSG), столовые соусы, соусы на основе сои, соусы для макаронных изделий, жидкие соусы/соусы для приготовления пищи, сухие соусы/порошковые смеси, кетчуп, майонез, горчицу, заправки для салатов, заправку с уксусом, дип-соусы, соленья и другие соусы, заправки и приправы.

Категория продуктов детского питания включает без ограничения детские смеси на основе молока или сои и приготовленные, сухие и другие продукты детского питания.

Категория пастообразных продуктов включает без ограничения джемы и презервы, мед, шоколадные пастообразные продукты, пастообразные продукты на основе орехов и дрожжевые пастообразные продукты.

Категория молочных продуктов обычно относится к съедобному продукту, полученному из молока млекопитающих. Примеры молочных продуктов включают без ограничения питьевые молочные продукты, сыр, йогурт и кисломолочные напитки и другие молочные продукты.

Дополнительные примеры пригодной в пищу композиции, в частности пищевых и питьевых продуктов или составов, представлены далее. Иллюстративные пригодные

в пищу композиции включают один или несколько видов кондитерских изделий, шоколадные кондитерские изделия, таблетки, батончики, конфеты с мягкой или твердой начинкой, покрытые шоколадом или сахарной глазурью, упакованные в пакеты, коробки конфет ассорти, стандартные коробки конфет ассорти, закрученные в упаковку

5 конфеты небольшого размера, сезонный шоколад, шоколад с игрушками, альфахор, другие шоколадные кондитерские изделия, мятную леденцовую карамель, обычную мятную леденцовую карамель, экстра мятную леденцовую карамель, леденцовую карамель, пастилки, гумми, желейные конфеты и жевательные конфеты, ириски, молочные конфеты и нугу, кондитерские изделия, содержащие лекарственные средства,

10 леденцы на палочках, неглазированные конфеты с лакрицей, другие сахарные кондитерские изделия, гумми, жевательную резинку, гумми с сахаром, гумми без сахара, функциональные гумми, надувную жевательную резинку, хлеб, упакованный/изготовленный промышленным способом хлеб, неупакованный/изготовленный вручную хлеб, мучные изделия, торты, упакованные/изготовленные промышленным способом

15 торты, неупакованные/изготовленные вручную торты, домашнее печенье, печенье, глазированное шоколадом, печенье с прослойкой, печенье с начинкой, острые печенье и крекеры, заменители хлеба, блюда из зернового продукта для завтрака, rte-блюда из зернового продукта, семейные блюда из зернового продукта для завтрака, хлопья, мюсли, другие блюда из зернового продукта, детские блюда из зернового продукта

20 для завтрака, горячие блюда из зернового продукта, мороженое, импульсное мороженое, мороженое на одну порцию на молочной основе, мороженое на одну порцию на водной основе, мороженое на молочной основе в мультипаке, мороженое на водной основе в мультипаке, мороженое для употребления дома, мороженое на молочной основе для употребления дома, десерты-мороженое, мороженое без упаковки,

25 мороженое на водной основе для употребления дома, замороженный йогурт, изготовленное вручную мороженое, молочные продукты, молоко, свежее/пастеризованное молоко, цельное свежее/пастеризованное молоко, полуобезжиренное свежее/пастеризованное молоко, молоко с длительным сроком хранения/УНТ-молоко, цельное молоко с длительным сроком хранения/УНТ-молоко, полуобезжиренное молоко

30 с длительным сроком хранения/УНТ-молоко, обезжиренное молоко с длительным сроком хранения/УНТ-молоко, козье молоко, сгущенное молоко с сахаром/сгущенное молоко без сахара, простое сгущенное молоко с сахаром/сгущенное молоко без сахара, ароматизированное, функциональное и другое сгущенное молоко с сахаром, ароматизированные молочные напитки, исключительно молочные ароматизированные

35 молочные напитки, ароматизированные молочные напитки с фруктовым соком, соевое молоко, кисломолочные напитки, ферментированные молочные напитки, забеливатели для кофе, молочный порошок, ароматизированные напитки на основе молочного порошка, сливки, сыр, плавленый сыр, пастообразный плавленый сыр, непастообразный плавленый сыр, не подвергавшийся обработке сыр, пастообразный не подвергавшийся

40 обработке сыр, твердый сыр, твердый сыр в упаковке, твердый сыр без упаковки, йогурт, простой/натуральный йогурт, ароматизированный йогурт, фруктовый йогурт, пробиотический йогурт, питьевой йогурт, обычный питьевой йогурт, пробиотический питьевой йогурт, охлажденные и пригодные для длительного хранения десерты, десерты на основе молочных продуктов, десерты на основе сои, охлажденные закуски, мягкий

45 сыр низкой жирности и творог, простой мягкий сыр низкой жирности и творог, ароматизированный мягкий сыр низкой жирности и творог, острый мягкий сыр низкой жирности и творог, сладкие и острые закуски, фруктовые закуски, чипсы/хрустящий картофель, закуски, изготовленные с применением экструзии, тортилью/кукурузные

чипсы, попкорн, соленые крендельки, орешки, другие сладкие и острые закуски, закусочные батончики, батончики на основе гранолы, батончики для завтрака, энергетические батончики, фруктовые батончики, другие закусочные батончики, продукты, заменяющие пищу, продукты для похудения, напитки для выздоровления,

5 готовые блюда, расфасованные в металлическую тару готовые блюда, замороженные готовые блюда, сухие готовые блюда, охлажденные готовые блюда, обеденные смеси, замороженную пищу, охлажденную пищу, суп, расфасованный в металлическую тару суп, дегидрированный суп, суп быстрого приготовления, охлажденный суп, горячий суп, замороженный суп, макаронные изделия, расфасованные в металлическую тару

10 макаронные изделия, сухие макаронные изделия, охлажденные/свежие макаронные изделия, лапшу, простую лапшу, лапшу быстрого приготовления, лапшу быстрого приготовления в чашке/тарелке, лапшу быстрого приготовления в пакетике, охлажденную лапшу, лапшу-закуску, расфасованные в металлическую тару пищевые продукты, расфасованные в металлическую тару мясо и мясные продукты,

15 расфасованную в металлическую тару рыбу/морепродукты, расфасованные в металлическую тару овощи, расфасованные в металлическую тару томаты, расфасованную в металлическую тару фасоль, расфасованные в металлическую тару фрукты, расфасованные в металлическую тару готовые блюда, расфасованный в металлическую тару суп, расфасованные в металлическую тару макаронные изделия,

20 другие расфасованные в металлическую тару пищевые продукты, замороженные пищевые продукты, замороженное подвергавшееся обработке красное мясо, замороженное подвергавшееся обработке мясо птицы, замороженную подвергавшуюся обработке рыбу/морепродукты, замороженные подвергавшиеся обработке овощи, замороженные заменители мяса, замороженный картофель, приготовленные в духовке

25 картофельные чипсы, другие приготовленные в духовке продукты из картофеля, замороженный картофель, приготовленный не в духовке, замороженные хлебобулочные продукты, замороженные десерты, замороженные готовые блюда, замороженную пищу, замороженный суп, замороженную лапшу, другие замороженные пищевые продукты, сухие пищевые продукты, десертные смеси, сухие готовые блюда,

30 дегидрированный суп, суп быстрого приготовления, сухие макаронные изделия, простую лапшу, лапшу быстрого приготовления, лапшу быстрого приготовления в чашке/тарелке, лапшу быстрого приготовления в пакетике, охлажденные пищевые продукты, охлажденные подвергавшиеся обработке разновидности мяса, охлажденные рыбные продукты/морепродукты, охлажденную подвергавшуюся обработке рыбу, охлажденную

35 рыбу с покрытием, охлажденную копченую рыбу, охлажденный набор для ланча, охлажденные готовые блюда, охлажденную пищу, охлажденный суп, охлажденные/свежие макаронные изделия, охлажденную лапшу, масла и жиры, оливковое масло, растительное масло и масло из семян растений, кулинарные жиры, сливочное масло, маргарин, пастообразные масла и жиры, функциональные пастообразные масла и

40 жиры, соусы, заправки и приправы, томатные пасты и пюре, кубики для приготовления бульона/крепкого бульона, бульонные кубики, соус-гранулы, жидкие крепкие бульоны и основы, травы и специи, ферментированные соусы, соусы на основе сои, соусы для макаронных изделий, жидкие соусы, сухие соусы/порошковые смеси, кетчуп, майонез, обычный майонез, горчицу, заправки для салатов, обычные заправки для салатов,

45 маложирные заправки для салатов, заправки с уксусом, дип-соусы, соленья, другие соусы, заправки и приправы, продукты детского питания, молочные детские смеси, нормализованные молочные детские смеси, молочные детские смеси второго уровня, молочные детские смеси третьего уровня, гипоаллергенные молочные детские смеси,

приготовленные продукты детского питания, сухие продукты детского питания, другие продукты детского питания, пастообразные продукты, джемы и презервы, мед, шоколадные пастообразные продукты, пастообразные продукты на основе орехов и дрожжевые пастообразный продукты. Иллюстративные пригодные в пищу композиции также включают кондитерские изделия, хлебобулочные продукты, виды мороженого, молочные продукты, сладкие и острые закуски, закусочные батончики, продукты, заменяющие пищу, готовые блюда, супы, макаронные изделия, лапшу, расфасованные в металлическую тару пищевые продукты, замороженные пищевые продукты, сухие пищевые продукты, охлажденные пищевые продукты, масла и жиры, продукты детского питания или пастообразные продукты или их смесь. Иллюстративные пригодные в пищу композиции также включают блюда из зернового продукта для завтрака, сладкие напитки или твердые или жидкие концентрированные композиции для приготовления напитков, теоретически такие, которые обеспечивают возможность уменьшения концентрации ранее известных сахаридных подсластителей или искусственных подсластителей.

Как правило, по меньшей мере количество, модулирующее рецептор сладкого вкуса, количество, модулирующее лиганда рецептора сладкого вкуса, количество, модулирующее сладкий вкус и аромат, количество средства, придающего сладкий вкус и аромат, или терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению добавляют к пригодной для приема внутрь композиции, необязательно в присутствии известных подсластителей, например, так, чтобы пригодная для приема внутрь композиция с модифицированным сладким вкусом и ароматом характеризовалась усиленным сладким вкусом по сравнению с пригодной для приема внутрь композицией, полученной без соединений по настоящему изобретению, по оценке людей или животных в целом или, в случае тестирования составов, по оценке большинства из группы, состоящей по меньшей мере из восьми человек дегустаторов, с помощью процедур, широко известных в уровне техники.

Концентрация средства, придающего сладкий вкус и аромат, необходимого для модуляции или улучшения вкуса и аромата пригодной для приема внутрь композиции, разумеется, будет зависеть от многих переменных факторов, включая конкретный тип пригодной для приема внутрь композиции и ее различных других ингредиентов, в частности, от присутствия других известных средств, придающих сладкий вкус и аромат, и их концентрации, естественной генетической изменчивости и личных предпочтений и состояния здоровья разных людей, дегустирующих композиции, и субъективного влияния конкретного соединения на вкус таких хемосенсорных соединений.

Одно применение соединений по настоящему изобретению подразумевает модуляцию (индуцирование, усиление или подавление) сладкого вкуса или других вкусовых свойств других природных или синтетических усилителей сладкого вкуса и пригодных для приема внутрь композиций, полученных из них. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению применяют или обеспечивают в их лиганд-усиливающей концентрации (концентрациях). Например, как правило, потребуется широкий, а также узкий диапазон концентраций соединений или объектов по настоящему изобретению, т.е. от приблизительно 0,001 ppm до 100 ppm, или более узкие альтернативные диапазоны от приблизительно 0,1 ppm до приблизительно 10 ppm, от приблизительно 0,01 ppm до приблизительно 30 ppm, от приблизительно 0,05 ppm до приблизительно 10 ppm, от приблизительно 0,01 ppm до приблизительно 5 ppm, или от приблизительно 0,02 ppm до приблизительно 2 ppm, или от приблизительно 0,01 ppm до приблизительно 1 ppm.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает модулирующую сладкий вкус композицию. Модулирующая сладкий вкус композиция содержит соединение по настоящему изобретению в количестве, эффективном для обеспечения подслащивания, например, в количестве, модулирующем сладкий вкус и аромат, в комбинации с первым количеством подсластителя, где подслащивание является более интенсивным, чем подслащивание, обеспечиваемое первым количеством подсластителя без соединения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает пригодную для приема внутрь композицию, которая содержит модулирующую сладкий вкус композицию по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления пригодная для приема внутрь композиция по настоящему изобретению находится в форме пищевого или питьевого продукта, фармацевтической композиции, питательного продукта, диетической добавки, безрецептурного лекарственного препарата или продукта для ухода за полостью рта.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает композицию заместителя подсластителя, которая содержит одно или несколько соединений по настоящему изобретению в количестве, эффективном для обеспечения подслащивания, например, в концентрации, превышающей их лиганд-усиливающую концентрацию при отсутствии подсластителя, например, сахарозы, отличной от соединения (соединений) по настоящему изобретению.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению обеспечивают в придающем вкус и аромат концентрированном составе, например, подходящем для последующей обработки с получением готового к употреблению (т.е. готового к подаче на стол) продукта. Под "придающим вкус и аромат концентрированным составом" понимают состав, который необходимо восстановить с помощью одной или нескольких разбавляющих сред для получения готовой к употреблению композиции. Термин "готовая к употреблению композиция" применяется в данном документе взаимозаменяемо с "пригодной для приема внутрь композицией", которая означает любое вещество, предназначенное или не предназначенное для употребления, которое, либо отдельно, либо вместе с другим веществом, можно принимать через рот. В одном варианте осуществления готовая к употреблению композиция включает композицию, которая может непосредственно употребляться человеком или животным. Придающий вкус и аромат концентрированный состав, как правило, применяют, смешивая с одной или несколькими разбавляющими средами или разбавляя таковыми, например, любым годным к потреблению или пригодным для приема внутрь ингредиентом или продуктом, для придания одного или нескольких вкусов и ароматов разбавляющей среде или модификации таковых. Такой способ применения часто называют восстановлением. Восстановление можно осуществлять в домашних условиях или в условиях промышленного применения.

Например, замороженный концентрированный фруктовый сок может быть восстановлен с помощью воды или другой водной среды потребителем на кухне с получением готового к употреблению напитка - фруктового сока. В другом примере безалкогольный напиток - концентрированный сироп - может быть восстановлен с помощью воды или другой водной среды изготовителем в больших промышленных масштабах с получением готовых к употреблению безалкогольных напитков. Поскольку придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит средство, придающее вкус и аромат, или средство, модифицирующее вкус и аромат, в концентрации, превышающей таковую готовой к употреблению композиции, придающий вкус и аромат концентрированный

состав, как правило, не пригоден к употреблению непосредственно без восстановления. Есть множество преимуществ применения и изготовления придающего вкус и аромат концентрированного состава. Например, одним преимуществом является уменьшение веса и объема для транспортировки, поскольку придающий вкус и аромат концентрированный состав может быть восстановлен во время применения путем добавления подходящего растворителя, твердого или жидкого.

В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в качестве модифицирующего вкус и аромат ингредиента; ii) носитель и iii) необязательно по меньшей мере одно вспомогательное средство. Термин "в качестве модифицирующего вкус и аромат ингредиента" означает, что соединение по настоящему изобретению выступает в качестве средства, придающего вкус и аромат, или средства, модифицирующего вкус и аромат, (такого как модулятор вкуса и аромата) в составе. Термин "носитель" обозначает обычно неактивное второстепенное вещество, такое как растворители, связующие вещества, или другую инертную среду, которую используют в комбинации с соединением по настоящему изобретению и одним или несколькими необязательными вспомогательными средствами для образования состава. Например, вода или крахмал могут выступать носителем для придающего вкус и аромат концентрированного состава. В некоторых вариантах осуществления носитель является таким же, как разбавляющая среда для восстановления придающего вкус и аромат концентрированного состава; а в других вариантах осуществления носитель отличается от разбавляющей среды. Термин "носитель", используемый в данном документе, включает без ограничения приемлемый для приема внутрь носитель.

Термин "вспомогательное средство" обозначает добавку, которая дополняет, стабилизирует, поддерживает или увеличивает необходимую функцию или эффективность активного ингредиента, такого как соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство включает одно или несколько придающих вкус и аромат средств. Придающее вкус и аромат средство может иметь любой вкус и аромат, известный специалисту в данной области техники или потребителям, такой как вкус и аромат шоколада, кофе, чая, мокко, французской ванили, арахисового масла, чжай или их комбинации. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство включает один или несколько подсластителей. Одним или несколькими подсластителями может являться любой из подсластителей, описанных в данной заявке. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство включает один или несколько ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из эмульгатора, стабилизатора, противомикробного консерванта, антиоксиданта, витаминов, минералов, жиров, крахмалов, белковых концентратов и изолятов, солей и их комбинаций. Примеры эмульгаторов, стабилизаторов, противомикробных консервантов, антиоксидантов, витаминов, минералов, жиров, крахмалов, белковых концентратов и изолятов и солей описаны в U.S. 6468576, содержание которого, таким образом, включено в данный документ во всей своей полноте во всех отношениях с помощью ссылки.

В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав по настоящему изобретению может находиться в форме, выбранной из группы, состоящей из жидкости, в том числе раствора и суспензии, твердого, пенистого материала, пасты, геля, крема и их комбинации, такой как жидкость, содержащая определенное количество твердых составляющих. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав находится в форме жидкости, в

том числе на водной основе и не на водной основе. Придающий вкус и аромат концентрированный состав по настоящему изобретению может быть газированным или негазированным.

Придающий вкус и аромат концентрированный состав может дополнительно
5 содержать депрессант температуры замерзания, структурообразователь или как тот, так и другой в качестве по меньшей мере одного вспомогательного средства. Депрессант температуры замерзания является приемлемым для приема внутрь соединением или средством, которое может понижать температуру замерзания жидкости или растворителя, к которым добавляют соединение или средство. То есть жидкость или
10 раствор, содержащие депрессант температуры замерзания, имеют более низкую температуру замерзания, чем жидкость или растворитель без депрессанта температуры замерзания. В добавок к понижению установления температуры замерзания депрессант температуры замерзания может также снижать водную активность придающего вкус и аромат концентрированного состава. Примеры депрессанта температуры замерзания
15 включают без ограничения углеводороды, масла, этиловый спирт, многоатомный спирт, например, глицерин, и их комбинации. Структурообразователь обозначает приемлемое для приема внутрь соединение или средство, способное облегчать образование активных центров. Присутствие структурообразователя в придающем вкус и аромат концентрированном составе может улучшать создаваемое во рту
20 ощущение от частей замороженной массы замороженной массы и способствовать сохранению физических свойств и характеристик массы при точках замерзания путем увеличения числа необходимых центров кристаллизации льда. Примеры структурообразователей включают без ограничения силикат кальция, карбонат кальция, диоксид титана и их комбинации.

В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав составляют таким образом, чтобы он характеризовался низкой водной активностью для более длительного срока хранения. Водная активность представляет собой соотношение давления пара воды в составе и давления пара чистой воды при
25 одной и той же температуре. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав характеризуется водной активностью менее
30 приблизительно 0,85. В другом варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав характеризуется водной активностью менее приблизительно 0,80. В другом варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав характеризуется водной активностью менее приблизительно 0,75.

В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 2 раза превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в
40 концентрации, по меньшей мере в 5 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 10 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления
45 придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 15 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит

соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 20 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 30 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 40 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 50 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, по меньшей мере в 60 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции. В одном варианте осуществления придающий вкус и аромат концентрированный состав содержит соединение по настоящему изобретению в концентрации, до 100 раз превышающей концентрацию соединения в готовой к употреблению композиции.

Терапевтическое применение

В одном аспекте настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно применять для терапевтических целей. То есть соединения по настоящему изобретению можно применять в способах модуляции хеморецептора и/или его лиганда для достижения терапевтического эффекта. Например, способ по настоящему изобретению включает модуляцию хеморецептора и/или его лиганда, экспрессируемого в организме, помимо вкусовых сосочков.

В одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает модуляцию экспрессии, секреции и/или функционального уровня T1R-экспрессирующих клеток, связанных с продуцированием гормона, пептида, фермента. В одном примере способ по настоящему изобретению включает модуляцию уровня глюкозы, например, ингибиторы хеморецептора, такого как T1R2, можно применять для снижения уровня глюкозы (например, всасывания глюкозы) у субъекта. В другом примере способ по настоящему изобретению включает модуляцию уровня инкретинов, например, агонист хеморецептора, такого как T1R2, можно применять для повышения количества глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и, таким образом, повышения выработки инсулина. В еще одном примере способ по настоящему изобретению включает модуляцию уровня экспрессии, секреции и/или активности гормонов или пептидов, продуцируемых T1R-экспрессирующими клетками или клетками, продуцирующими гормоны желудочно-кишечного тракта, например, лигандов рецепторов 5HT (например, серотонина), инкретинов (например, GLP-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP)), гастрин, секретин, пепсин, холецистокинин, амилаза, грелин, лептин, соматостатин и т.д. В еще одном примере способ по настоящему изобретению включает модуляцию путей, связанных с гормонами, пептидами и/или ферментами, секретируемыми T1R-экспрессирующими клетками.

В другом варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает модуляцию активности T1R- (например, T1R1-, T1R2- или T1R3-) экспрессирующих клеток, например, клеток печени (например, гепатоцитов, эндотелиоцитов, клеток Купфера, звездчатых клеток, эпителиоцитов желчных протоков и т.д.), клеток сердца (например, эндотелиоцитов,

кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток и т.д.), клеток поджелудочной железы (например, альфа-клеток, бета-клеток, дельта-клеток, нейросекреторных PP-клеток, D1-клеток и т.д.), клеток соска (например, эпителиоцитов протоков и т.д.), клеток желудка (например, мукоцитов, париетальных клеток, главных клеток, G-клеток, P/D1-клеток), клеток кишечника (например, энтероэндокринных клеток, реснитчатых клеток и т.д.), клеток слюнных желез (например, серомукозных клеток, мукоцитов, миоэпителиальных клеток, клеток вставочного протока, клетки исчерченного протока и т.д.), L-клеток (например, экспрессирующих GLP-1 и т.д.), энтерохромаффиноцитов (например, экспрессирующих серотонин), энтерохромаффиноцитоподобных клеток, G-клеток (например, экспрессирующих гастрин), D-клеток (дельта-клеток, например, экспрессирующих соматостатин), I-клеток (например, экспрессирующих холецистокинин (ССК), K-клеток (например, экспрессирующих желудочный ингибиторный полипептид), P/D1-клеток (например, экспрессирующих грелин), главных клеток (например, экспрессирующих пепсин) и S-клеток (например, экспрессирующих секретин). В одном примере способ по настоящему изобретению включает повышение уровня экспрессии T1R в T1R-экспрессирующих клетках. В другом примере способ по настоящему изобретению включает повышение уровня секреции T1R-экспрессирующих клеток.

В еще одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает модуляцию, лечение и/или профилактические меры в отношении состояния, ассоциированного с пищеварительной системой, включая без ограничения состояния, связанные с моторикой пищевода (например, крикофарингеальную ахалазию, истерический комок, ахалазию, диффузный спазм пищевода и связанные нарушения моторики, склеродермию с вовлечением пищевода и т.д.), воспалительные нарушения (например, гастроэзофагеальный рефлюкс и эзофагит, инфекционный эзофагит и т.д.), пептическую язву, язву двенадцатиперстной кишки, язву желудка, гастриному, стрессовые язвы и эрозии, лекарственные язвы и эрозии, гастрит, рак пищевода, опухоли желудка, нарушения всасывания (например, всасывания определенных питательных веществ, таких как углеводород, белок, аминокислота, жир, холестерин и жирорастворимые витамины, вода и натрий, кальций, железо, водорастворимые витамины и т.д.), нарушения по типу мальабсорбции, недостаточность функции слизистой (например, воспалительные или инфильтративные нарушения, биохимические или генетические патологии, эндокринные и метаболические нарушения, энтеропатию с потерей белка и т.д.), аутоиммунные заболевания пищеварительного тракта (например, целиакию, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и т.д.), синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, осложнения воспалительного заболевания кишечника, внекишечные проявления воспалительного заболевания кишечника, нарушения моторики кишечника, сосудистые нарушения кишечника, аноректальные нарушения (например, геморрой, воспаление анального канала и т.д.), рак ободочной и прямой кишки, опухоли тонкой кишки, формы рака анального канала, нарушения печеночного метаболизма, гипербилирубинемия, гепатит, алкогольную болезнь печени и цирроз, билиарный цирроз, новообразования в печени, инфильтративные и метаболические заболевания, поражающие печень (например, жировую инфильтрацию печени, синдром Рейе, диабетический гликогеноз, гликогеновую болезнь, болезнь Вильсона, гемохроматоз), заболевания желчного пузыря и желчных протоков, нарушения в поджелудочной железе (например, панкреатит, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, рак поджелудочной железы и т.д.), эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы и т.д.

В еще одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает модуляцию, лечение и/или профилактические меры в отношении состояния, ассоциированного с метаболическими нарушениями, например, аппетита, веса тела, приема пищи или жидкости или реакции субъекта на прием пищи или жидкости, или состояния насыщения, или восприятия субъектом состояния насыщения, приема и регуляции питательных веществ, (например, белково-энергетической недостаточности, физиологических нарушений, связанных с белково-энергетической недостаточностью и т.д.), ожирения, вторичного ожирения (например, гипотиреоза, болезни Кушинга, инсулиномы, гипоталамических нарушений и т.д.), нарушений питания (например, нервной анорексии, булимии и т.д.), недостатка и избытка витаминов, обмена инсулина, сахарного диабета (I типа и II типа) и его осложнений (например, нарушений кровообращения, ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, язв, связанных с диабетической стопой и т.д.), обмена глюкозы, обмена жиров, гипогликемии, гипергликемии, гиперлипотеинемий и т.д.

В еще одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает модуляцию, лечение и/или профилактические меры в отношении состояния, ассоциированного с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, например, при отсутствии какого-либо конкретного патологического состояния, такого как пептическая язва и рак, у субъекта наблюдается диспепсия, например, чувство вздутия живота, тошнота, рвота, боль в животе, отсутствие аппетита, рефлюкс кислоты желудочного сока или нарушение кишечной перистальтики (запор, диарея и т.п.), необязательно обусловленное задержкой содержимого в желудочно-кишечном тракте, в частности, в желудке. В одном примере функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта включают состояние без какого-либо органического заболевания желудочно-кишечного тракта, но с наличием одного или нескольких повторяющихся гастроинтестинальных симптомов, которые влияют на качество жизни субъекта, например, человека.

Иллюстративные функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта включают без ограничения функциональную диспепсию, состояние, связанное с гастроэзофагеальным рефлюксом, диабетический гастропарез, рефлюкс-эзофагит, послеоперационную гастроинтестинальную дисфункцию и т.п., тошноту, рвоту, болезненное ощущение, изжогу, чувство вздутия живота, тяжесть в желудке, отрыжку, давящее ощущение в груди, боль в груди, дискомфорт в желудке, отсутствие аппетита, дисфагию, рефлюкс кислоты желудочного сока, боль в животе, запор, диарею, одышку, чувство удушья, низкий уровень активности или уровень энергии, закупорку глотки, чувство присутствия инородного объекта, быструю утомляемость, ригидность затылочных мышц, миотонию, сухость во рту (сухую слизистую рта, жажду и т.д.) тахипноэ, чувство жжения в желудочно-кишечном тракте, чувство холода в конечностях, затруднение концентрации, раздражительность, нарушение сна, головную боль, общее недомогание, сильное сердцебиение, ночную потливость, тревожность, головокружение, вертиго, приступообразное ощущение жара, повышенную потливость, подавленное настроение и т.д.

В еще одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает увеличение или стимуляцию в отношении следующего: пищеварения, всасывания, уровня питательных веществ в крови и/или моторики желудочно-кишечного тракта, у субъекта, например, стимуляцию опорожнения желудка (например, очищение от содержимого желудка), уменьшение

вздутия живота в ранний постпрандиальный период, улучшение в отношении отсутствия аппетита и т.д. Как правило, такой стимуляции можно достичь либо непосредственно, либо посредством повышения секреции регуляторной единицы, например, гормонов и т.д.

5 В еще одном варианте осуществления способ по настоящему изобретению, например, модуляция хеморецептора и/или его лиганда, включает повышение одной или нескольких функций желудочно-кишечного тракта у субъекта, например, обеспечивать улучшение в отношении уровня жизни или нормального состояния субъекта.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает
10 фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или их соли, сольвата и/или пролекарства, необязательно с подходящим количеством фармацевтически приемлемой основы. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений
15 по настоящему изобретению или их соли, сольвата и/или пролекарства и подходящее количество фармацевтически приемлемой основы для обеспечения формы для соответствующего введения пациенту.

В одном варианте осуществления при введении пациенту соединения по настоящему изобретению и необязательные фармацевтически приемлемые основы являются
20 стерильными. В одном варианте осуществления вода является предпочтительной основой при внутривенном введении соединения по настоящему изобретению. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно применять в качестве жидких основ, в частности, для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические основы также включают наполнители, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза,
25 желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеролмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, вода, этанол и т.п. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению при необходимости также могут содержать малые количества смачивающего или эмульгирующего средств или средств для забуферивания pH. Кроме того можно
30 применять дополняющие, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и окрашивающие средства.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут быть изготовлены с помощью способов обычного смешивания, растворения, грануляции, дражирования, отмучивания, эмульгирования, инкапсуляции, улавливания
35 или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены традиционным образом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, наполнителей или дополняющих средств, которые облегчают обработку соединений по настоящему изобретению с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтических целях. Необходимый состав зависит от
40 выбранного пути введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, пеллет, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов с замедленным высвобождением, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любую другую форму, подходящую для
45 применения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемой основой является капсула (см., например, Grosswald et al., патент США №5698155). Другие примеры подходящих фармацевтических основ были описаны в уровне техники (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and

Science, 20th Edition, 2000).

Для местного применения соединение по настоящему изобретению может быть составлено в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., как хорошо известно из уровня техники.

Составы для системного применения включают составы, разработанные для введения посредством инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, введения через слизистые, перорального или легочного введения. Составы для системного применения могут быть получены в комбинации с дополнительным активным средством, которое улучшает мукоцилиарный клиренс слизи дыхательных путей или уменьшают вязкость слизи. Эти активные средства включают без ограничения блокаторы натриевых каналов, антибиотики, N-ацетилцистеин, гомоцистеин и фосфолипиды.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению составляют в соответствии с обычными методиками в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения людям. Как правило, соединения по настоящему изобретению для внутривенного введения являются растворами в стерильном изотоническом водном буфере. Для инъекции соединение по настоящему изобретению может быть составлено в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Раствор может содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. При необходимости фармацевтические композиции могут также включать солюбилизирующее средство.

Фармацевтические композиции для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лидокаин для уменьшения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты поставляют либо отдельно, либо смешанными между собой в единичной лекарственной форме, например, в виде лиофилизированного порошка или концентрата, не содержащего воду, в герметично запечатанном контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного средства. При введении соединения по настоящему изобретению посредством инфузии его можно дозировать, например, с помощью инфузионного флакона, содержащего стерильную воду или солевой раствор фармацевтической степени чистоты. При введении соединения по настоящему изобретению посредством инъекции может быть предусмотрена ампула стерильной воды для инъекции или солевого раствора, так что ингредиенты могут быть смешаны перед введением.

Для введения через слизистые в составе используют проникающие вещества, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие проникающие вещества известны из уровня техники.

Фармацевтические композиции для пероральной доставки могут, например, находиться в форме таблеток, пастилок, водных или маслянистых суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или настоек. Перорально вводимые фармацевтические композиции могут содержать одно или несколько необязательных средств, например, подслащающих средств, таких как фруктоза, аспартам или сахарин; придающих вкус и аромат средств, таких как перечная мята, масло грушанки или вишневое масло, окрашивающие средства и консервирующие средства, для обеспечения фармацевтического препарата с приятным вкусом.

Кроме того, находящиеся в форме таблетки или пилюли фармацевтические

композиции могут быть покрытыми для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая, таким образом, пролонгированное действие в течение продолжительного периода времени. Избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное ведущее соединение, также подходят для перорально вводимых соединений по настоящему изобретению. В этих последних средствах-носителях жидкость из среды, окружающей капсулу, поглощается ведущим соединением, которое набухает со смещением средства или композиции средств через отверстие. Данные средства-носители для доставки могут обеспечивать практически нулевой порядок профиля доставки по сравнению с пикообразными профилями у составов немедленного высвобождения. Также можно использовать материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицеролмоностеарат или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать стандартные основы, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза, карбонат магния и т.д. Такие основы предпочтительно характеризуются фармацевтической степенью чистоты.

Для пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, настойки и растворы, подходящие носители, наполнители или разбавители включают воду, солевой раствор, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль), полиалкиленгликоли (например, полиэтиленгликоль), масла, спирты, слабокислые буферы с кислотностью от pH 4 до pH 6 (например, ацетатный, цитратный, аскорбатный буферы в количестве от приблизительно 5,0 мМ до приблизительно 50,0 мМ) и т.д. Кроме того, можно добавлять придающие вкус и аромат средства, консерванты, окрашивающие средства, соли желчных кислот, ацилкарнитины и т.п.

Для трансбуккального введения фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пастилок и т.д., составленных традиционным образом.

Жидкие лекарственные составы, подходящие для применения в небулайзерах, и распылительных устройствах для жидкостей, и ЕНД аэрозольных распылителях, как правило, будут включать соединение по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемой основой. Предпочтительно фармацевтически приемлемой основой является жидкость, такая как спирт, вода, полиэтиленгликоль или перфторуглерод.

Необязательно можно добавлять другой материал для изменения аэрозольных свойств раствора или суспензии соединений по настоящему изобретению. Предпочтительно этим материалом является жидкость, такая как спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота. Другие способы составления жидких растворов или суспензий лекарственных средств, подходящих для применения в аэрозольных распылителях, известны специалистам в данной области техники (см., например, Biesalski, патент США №5112598; Biesalski, патент США №5556611).

Соединение по настоящему изобретению также может быть составлено в фармацевтические композиции для ректального или вагинального применения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к составам, описанным выше, соединение по настоящему изобретению также может быть составлено в виде депонированного препарата. Такие составы пролонгированного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединение по настоящему изобретению может быть составлено с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтическую композицию будут, как правило, применять в количестве, эффективном для достижения необходимой цели. Для применения для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений соединения по настоящему изобретению и/или их фармацевтические композиции вводят или применяют в терапевтически эффективном количестве.

Количество соединения по настоящему изобретению, которое будет эффективным в лечении конкретного нарушения или состояния, раскрытого в данном документе, будет зависеть от природы нарушения или состояния и может быть определено с помощью стандартных клинических методик, известных из уровня техники. Кроме того, *in vitro* или *in vivo* анализы необязательно могут быть применены для облегчения определения оптимальных диапазонов дозировки. Количество вводимого соединения по настоящему изобретению будет, разумеется, среди других факторов зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, веса субъекта, тяжести болезни, способа введения и оценки назначающего врача.

Например, дозировка может быть доставлена в фармацевтической композиции посредством однократного введения, посредством многократных применений или контролируемого высвобождения. В определенном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению доставляют посредством перорального введения с замедленным высвобождением. Дозирование можно повторять периодически, можно обеспечивать отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами и оно может продолжаться так долго, как это необходимо для эффективного лечения болезненного состояния или нарушения.

Подходящие диапазоны дозировки для перорального введения зависят от действенности, но обычно составляют от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 200 мг соединения по настоящему изобретению на килограмм веса тела. Диапазоны дозировки можно без труда определить с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Подходящие диапазоны дозировки для внутривенного (*i.v.*) введения составляют от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг на килограмм веса тела. Подходящие диапазоны дозировки для интраназального введения обычно составляют от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела до приблизительно 1 мг/кг веса тела. Суппозитории обычно содержат от приблизительно 0,01 миллиграмма до приблизительно 50 миллиграмм соединения по настоящему изобретению на килограмм веса тела и содержат активный ингредиент в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% по весу. Рекомендуемые дозировки для внутривенного, внутримышечного, внутривенного, подкожного, эпидурального, сублингвального или интрацеребрального введения находятся в диапазоне от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 200 мг на килограмм веса тела. Эффективные дозы можно экстраполировать с кривых доза-ответ, полученных в системах тестирования *in vitro* или на животных моделях. Такие животные модели и системы хорошо известны из уровня техники.

В одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза соединения по настоящему изобретению, описанного в данном документе, будет обеспечивать терапевтическую пользу, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединений по настоящему изобретению может быть определена с помощью стандартных фармацевтических процедур и может быть без труда выявлена специалистом в данной области техники. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектом является терапевтическим индексом. Соединение по

настоящему изобретению будет предпочтительно характеризоваться весьма высокими значениями терапевтического индекса при лечении заболевания и нарушений. Дозировка соединения по настоящему изобретению, описанного в данном документе, предпочтительно будет находиться в диапазоне концентраций в кровотоке, которые

5 включают эффективную дозу с небольшой токсичностью или без таковой.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению и/или их фармацевтические композиции можно применять в комбинированной терапии по меньшей мере с одним другим средством. Соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтическая композиция и другое средство

10 могут оказывать суммарное действие или, более предпочтительно, синергичное. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и/или его фармацевтическую композицию вводят одновременно с введением другого средства, которое может быть частью той же фармацевтической композиции, что и соединение по настоящему изобретению, или другой фармацевтической композиции. В других

15 вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят до или после введения другого средства.

Способы получения

Исходные материалы, используемые в получении соединений по настоящему изобретению, т.е. различные структурные подклассы и виды соединений синтетических

20 предшественников соединений формулы (I) по настоящему изобретению, являются часто встречающимися соединениями или могут быть синтезированы с помощью известных способов, описанных в литературе, или коммерчески доступны из различных источников, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, Sigma-Aldrich Corporation в Сент-Луисе, Миссури, США, и их дочерние

25 компании Fluka and Riedel-de Haen в их различных других расположенных по всему миру филиалах и другие хорошо известные поставщики химических веществ, такие как Fisher Scientific, TCI America в Филадельфии, Пенсильвания, ChemDiv в Сан-Диего, Калифорния, Chembridge в Сан-Диего, Калифорния, Asinex в Москве, Россия, SPECS/BIOSPECS в Нидерландах, Maybridge в Корнуолле, Англия, Acros, TimTec в России,

30 Comgenex в Южном Сан-Франциско, Калифорния, и ASDI Biosciences в Ньюарке, Делавэр.

Общепризнанно, что специалист в области органической химии может без труда осуществить синтез многих исходных материалов и последующие манипуляции без дополнительного руководства, то есть осуществление многих необходимых манипуляций

35 входит в объем и практику специалиста в данной области техники. Это включает восстановление карбонильных соединений до их соответствующих спиртов, способы окисления, способы ацилирования, замещения в ароматическое ядро, как электрофильное, так и нуклеофильное, способы этерификации, эстерификация, омыление, способы нитрования, способы гидрогенизации, восстановительное аминирование и т.п.

40 Эти манипуляции рассматриваются в стандартных учебниках, таких как March's Advanced Organic Chemistry (3d Edition, 1985, Wiley-Interscience, New York), Feiser and Feiser's Reagents for Organic Synthesis, и в различных томах и редакциях *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl) и т.п. Множество общих способов получения исходных материалов, включая разнообразно замещенные гетероциклические, гетероарильные и арильные

45 кольца (предшественники Ar, hAr¹ и/или hAr²) можно найти в *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), различные тома и редакции которых доступны от Georg Thieme Verlag, Штутгарт. Полные раскрытия научных трудов, упомянутых выше, включены в данный документ во всей своей полноте с помощью ссылки, так как их идеи касаются

способов синтеза органических соединений и их предшественников.

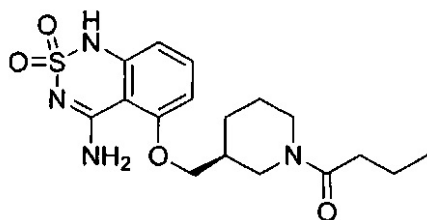
Специалисту в данной области техники также будет понятно, что некоторые реакции лучше проводить, когда другая функциональная группа скрыта или защищена в молекуле, избегая, таким образом, любых нежелательных побочных реакций и/или увеличивая выход реакции. Зачастую специалист в данной области техники использует защитные группы для достижения таких повышенных выходов или для избежания нежелательных реакций. Эти реакции можно найти в литературе, и они также входят в объем знаний специалиста в данной области техники. Примеры многих таких манипуляций можно найти, например, в T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons (1999).

Некоторые иллюстративные способы синтеза, которые можно использовать для получения соединений по настоящему изобретению или их промежуточных соединений, можно найти в WO 2010/014666 под названием "Processes and Intermediates for Making Sweet Taste Enhancers", опубликованной 4 февраля 2010 г.

Примеры

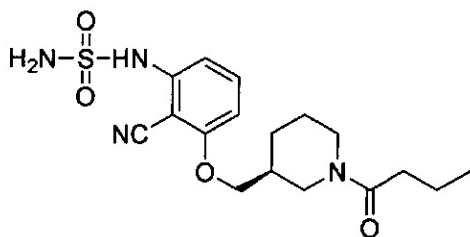
Настоящее изобретение, описанное в целом, теперь будет более легко понятным с помощью ссылки на следующие примеры, приведенные в качестве иллюстрации и не предполагаемые в качестве ограничивающих. Понимают, что в раскрытые в данном документе иллюстративные варианты осуществления можно вносить различные модификации и изменения без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

Пример 1: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он



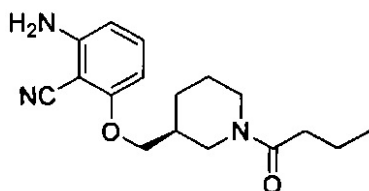
К перемешиваемому раствору (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 1а, 9,5 г, 24,97 ммоль) в EtOH (65 мл) добавляли водн. NaOH (2,0 н., 37 мл, 74,91 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч., затем охлаждали до 0°C и осторожно нейтрализовывали с помощью 2 н. HCl. Осадок собирали путем фильтрации, перекристаллизовывали из EtOH/H₂O и сушили в вакууме с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (6 г) с выходом 63%. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,82-0,86 (m, 3H), 1,30-1,51 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,71-3,12 (m, 2H), 3,63-3,86 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,75 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,77 (d, J=20 Гц, 1H), 8,36 (m, 1H), 40,91 (s, 1H). MS 381 (MH⁺). Элементный анализ, рассчитанные значения: C, 53,67%; H, 6,36%; N, 14,73%. Найденные значения: C, 53,64%; H, 6,63%; N, 14,73%.

Пример 1а: (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



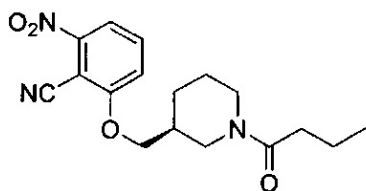
К раствору (S)-2-амино-6-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 1b, 9,2 г, 30,53 ммоль) в DMA (60 мл) добавляли сульфамойлхлорид (пример 1f, 10,54 г, 91,58 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью EtOAc, последовательно промывали NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титльного соединения в виде бесцветного геля (9,5 г) с выходом 82%. MS 381 (MH^+).

Пример 1b: (S)-2-амино-6-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



К раствору (S)-2-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)-6-нитробензонитрила (пример 1c, 9,92 г, 32,92 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) и THF (60 мл) добавляли железный порошок (5,5 г, 98,76 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем повторно растворяли в EtOAc, промывали NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток кристаллизовали из DCM/EtOAc с получением титльного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (9,92 г, 93%, за 2 стадии). MS 302 (MH^+).

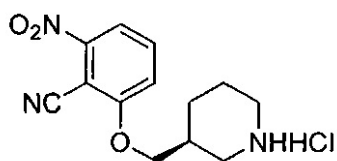
Пример 1c: (S)-2-((1-бутирилпиперидин-3-ил)метокси)-6-нитробензонитрил



К суспензии гидрохлорида (S)-2-нитро-6-(пиперидин-3-илметокси)бензонитрила (пример 1d, 9,8 г, 32,92 ммоль) в CH_2Cl_2 (550 мл) и DMF (50 мл) добавляли триэтиламин (9,2 мл, 65,84 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин. добавляли раствор масляной кислоты (3,33 мл, 36,21 ммоль), EDCI (6,94 г, 36,21 ммоль) и HOBT (4,89 г, 36,21 ммоль) в DCM (50 мл), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 , промывали 0,5 н. HCl, водой, NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневого геля, применяемого в существующем состоянии

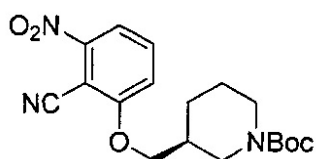
на следующей стадии. MS 332 (MН⁺).

Пример 1d: Гидрохлорид (S)-2-нитро-6-((пиперидин-3-илметокси)бензонитрила



К раствору (S)-трет-бутил-3-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 1e, 41,74 г) в диоксане (115 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли раствор 4 н. HCl в диоксане (70 мл, 280 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли Et₂O (700 мл), и суспензию нагревали с обратным холодильником в течение часа. Твердую фракцию собирали путем фильтрации и сушили в условиях высокого вакуума с получением гидрохлорида (S)-2-нитро-6-((пиперидин-3-илметокси)бензонитрила в виде бледно-персикового твердого вещества (24,64 г, выход 89%, за две стадии). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,47-1,30 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,84 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,87-2,68 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 4,15 (dd, J=9,7, 7,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=9,7, 5,4 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 9,20-8,89 (m, 2H). MS 262 (MН⁺).

Пример 1e: (S)-трет-бутил-3-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В 3-горлую круглодонную колбу на 2 л, оснащенную капельной воронкой и термометром, добавляли безводный THF (700 мл) и NaN (60 вес. %, 3,90 г, 97,5 ммоль). Суспензию охлаждали на бане с изопропанолом/сухим льдом до достижения внутренней температуры приблизительно -20°C. (S)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (20,0 г, 92,9 ммоль), растворенный в безводном THF (300 мл), добавляли каплями через капельную воронку, поддерживая внутреннюю температуру в пределах от -20°C до -15°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали в течение 45 минут при температуре от 0°C до 10°C. Реакционную смесь затем охлаждали до -70°C, и через капельную воронку каплями добавляли раствор 2,6-динитробензонитрила (19,9 г, 103 ммоль) в безводном DMF (200 мл). Реакционной смеси позволяли постепенно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, и THF удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор охлаждали на ледяной бане и обрабатывали охлажденным насыщенным раствором NH₄Cl (200 мл). Полученную в результате смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-трет-бутил-3-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (41,74 г) в виде оранжевого твердого вещества. MS 262 (MН⁺-Boc). Этот материал применяли без очистки на следующей стадии.

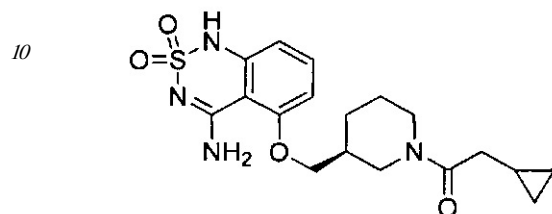
Пример 1f: сульфамойлхлорид

К раствору хлорсульфонилизотиоцианата (65,2 г, 461 ммоль) в дихлорметане (100 мл)

при 0°C каплями добавляли раствор муравьиной кислоты (17,4 мл, 461 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь затем охлаждали до -78°C, перемешивали в течение 2 часов, и основной объем растворителя сливали.

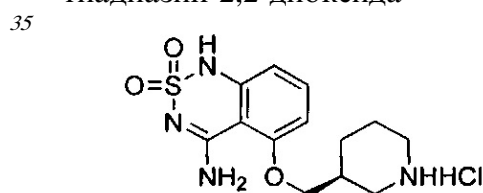
- 5 Полученное в результате твердое вещество сушили в вакууме с получением сульфамойлхлорида (48 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

Пример 2: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилэтанон



- 15 К раствору гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 2а, 694 мг, 2,0 ммоль) в H₂O/ACN (5 мл, 1:1) добавляли триэтиламин (228 мкл, 2,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин. в смесь добавляли раствор 2-циклопропилуксусной кислоты (200 мг, 2,0 ммоль), NOBT (272 мг, 2,0 ммоль) и EDCI-HCl (382 мг, 2,0 ммоль) в H₂O/ACN (5 мл, 1:1). Добавляли дополнительный эквивалент триэтиламина (228 мкл, 2,0 ммоль), и
- 20 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт извлекали из раствора и собирали путем вакуумной фильтрации. Соединение очищали посредством препаративной RP-HPLC (10-90% EtOH в воде), затем разбавляли с помощью 10 мл воды, и добавляли 200 мг NaHCO₃. Раствор нагревали при 90°C в
- 25 течение 20 минут до тех пор, пока все соединение не растворялось, затем охлаждали до 0°C и нейтрализовывали 1 н. раствором HCl. Продукт отделяли путем осаждения, и собирали путем фильтрации, и сушили с получением титульного соединения (410 мг, 52,3%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, 80°C): 0,12 (br. s, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,96 (br. s, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,98 (br. s, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (br. s, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,67 (br. s, 0,5H), 3,85 (br. s, 0,5H), 4,09 (m, 3H), 6,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (br. s, 1H), 8,16 (br. s, 1H), 10,79 (s, 1H). M+N=393.

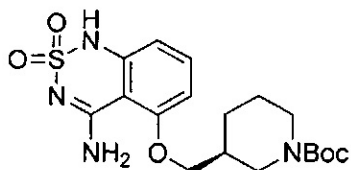
Пример 2а: Гидрохлорид (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида



- 40 Раствор (S)-трет-бутил-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 2b, 7,0 г, 17,1 ммоль) в конц. HCl:MeOH (1:1, 170 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации и сушили с получением желаемого продукта
- 45 (3,75 г, 63,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 1,29 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,27 (d, J=11,2 Гц, 1H), 4,10 (d, J=6,0 Гц, 3H), 6,27 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,35 (br. s, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,98 (s, 1H). MS

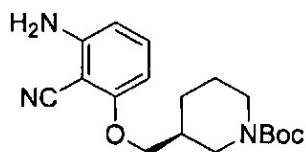
311 (MН⁺).

Пример 2b: (S)-трет-бутил-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



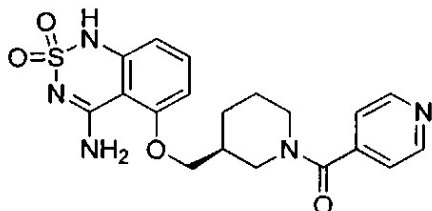
К раствору (S)-трет-бутил-3-((3-амино-2-цианофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 2с, 11,0 г, 33,2 ммоль) в DMA (100 мл) небольшими порциями добавляли пиридин (13,4 мл, 166 ммоль) и сульфамойлхлорид (7,64 г, 66,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа до завершения реакции в соответствии с LCMS. Добавляли насыщенный NaHCO₃, пока смесь не становилась нейтральной, и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток разбавляли с помощью EtOH (100 мл), и добавляли NaOH (66,4 мл, 132,8 ммоль, 2 М раствор), и раствор нагревали до 80°C в течение 3 часов. Реакционной смеси затем позволяли охладиться до комнатной температуры. Раствор дополнительно охлаждали до 0°C и нейтрализовывали с помощью 2 н. HCl. Добавляли воду, и извлекали желаемый продукт. Продукт затем отфильтровывали и сушили с получением титульного соединения (7,0 г, 51,4%). (M+H)-Boc=311.

Пример 2с: (S)-трет-бутил-3-((3-амино-2-цианофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (S)-трет-бутил-3-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 1е, 13 г, 36 ммоль) в EtOAc (200 мл) добавляли Pd/C (3,82 г, 3,6 ммоль, 10% раствор), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 6 часов до завершения реакции. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (11 г, 92,3%). (M+H)-Boc=232.

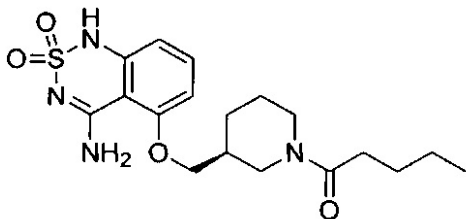
Пример 3: (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-4-амин-2,2-диоксида (пример 2а) и изоникотиновой кислоты (выход 55%). Т. пл.: >250°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,41-1,89 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,92-3,09 (m, 2H), 3,36-3,55 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,12-4,31 (m, 2H), 6,57-6,80 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 3H), 7,51, 7,81 (s, 1H), 8,16, 8,40 (s, 1H), 8,61-8,65 (m, 2H), 10,95 (s, 1H).

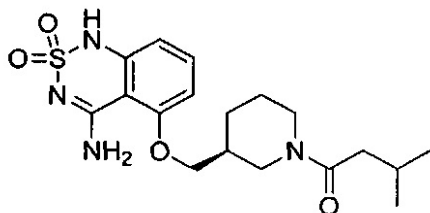
MS 416 (MH^+).

Пример 4: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)пентан-1-он



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-4-амин-2,2-диоксида (пример 2а) и пентановой кислоты (выход 74,6%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 0,85 (t, 3H, $J=7,0$ Гц), 1,28 (sext, 2H, $J=7,0$ Гц), 1,40 (m, 2H), 1,47 (pent, 2H, $J=7,3$ Гц), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, $J=7,3$ Гц), 2,93 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,74 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,43 (t, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,78 (br. s, 1H), 7,99 (br. s, 1H), 10,69 (s, 1H). $\text{M}+\text{H}=395$.

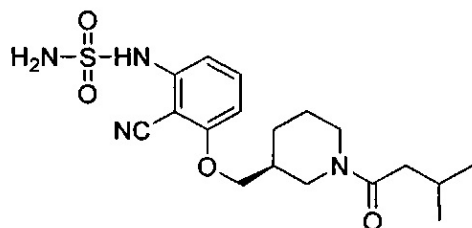
Пример 5: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



К перемешиваемому раствору (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 5а, 19,5 г, 49,4 ммоль) в EtOH (130 мл) добавляли 2 н. раствор NaOH (84 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 65°C до тех пор, пока LC/MS не подтверждала, что исходный материал израсходовался, приблизительно в течение 18 часов. Смесь концентрировали для удаления этанола, разбавляли водой (500 мл) и промывали этилацетатом (50 мл \times 2). Этанол (100 мл) добавляли к водной фазе, и смесь подкисляли с помощью 1 М водн. раствора HCl до pH=3. Образовавшийся осадок собирали посредством вакуумной фильтрации с получением белого твердого вещества, которое дополнительно суспендировали в этаноле (300 мл), и раствор нагревали до температуры дефлегмирования в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C. Осадок собирали и сушили в вакууме с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (17,7 г, выход 82%). Этот материал объединяли с несколькими другими партиями, синтезированными в соответствии с той же процедурой. Суспензию объединенных партий (73,6 г, 186,57 ммоль) в воде (1500 мл) обрабатывали раствором NaHCO_3 (39,18 г, 466,43 ммоль, 2,5 эквивалента) в воде (500 мл) и нагревали до 98°C в течение 12 ч. до завершения растворения. Горячий раствор затем фильтровали с удалением нерастворенных тонкодисперсных частиц, и фильтрат охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали каплями 0,3 М HCl до достижения нейтрального pH, а затем 2 М HCl до достижения pH 3, и раствор дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Образовавшийся осадок собирали путем вакуумной фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме с получением титульного соединения в виде грязно-белого порошка (72,44 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 0,89 (d, 6H, $J=4,0$ Гц), 1,37-1,47

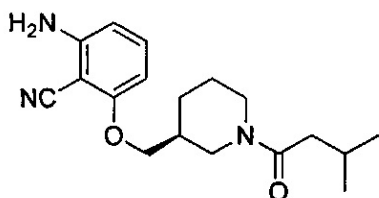
(m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,94-2,19 (m, 4H), 2,96 (br. s, 2H), 3,55-4,14 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J=4,0 Гц), 6,75 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,45 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,78 (br. s, 1H), 8,00 (br. s, 1H), 10,69 (s, 1H). MS 395 (MH⁺). Т. пл.=237-238.

Пример 5а: (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



К перемешиваемому раствору (S)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 5b, 54,55 г, 172,95 ммоль) в DMA (110 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли сульфамойлхлорид (55 г, 476 ммоль) двумя порциями (20 г и 35 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C в атмосфере N₂, затем при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь медленно вливали в быстро перемешиваемую холодную воду (2 л) с получением мутного раствора. Для осаждения желаемого продукта добавляли дополнительные 800 мл воды несколькими порциями (на тот момент мутный раствор становился прозрачным). Осадок собирали путем сливания воды и суспендировали в этилацетате (500 мл), затем быстро перемешивали до тех пор, пока он не становился тонкодисперсным белым твердым веществом. Твердый материал собирали путем вакуумной фильтрации и сушили в вакууме с получением (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила в виде белого твердого вещества (59,25 г, 150,2 ммоль) с выходом 87%. MS 395 (MH⁺)

Пример 5b: (S)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



К раствору (S)-2-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)-6-нитробензонитрила (пример 5с, 43,26 г, ~18,0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (35 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, добавляли железный порошок (2,02 г, 36,1 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере N₂ из баллона при 0°C в течение 10 минут, затем при комнатной температуре в течение ночи, и фильтровали через слой целита, хорошо прополаскивая с помощью EtOAc. Раствор EtOAc затем последовательно промывали 2 н. Na₂CO₃, водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением EtOAc/гексанов при градиенте 0-60% с последующей кристаллизацией из EtOAc/гексана с получением титульного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (27,01 г, 85,63 ммоль, 71%, за две стадии). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 20°C) δ 0,79-0,92 (3хd, J=6,4 Гц, 6H), 1,19-1,46 (m, 2H), 1,51-2,01 (m, 4H), 2,03-2,25 (m, 2H), 2,57 (dd, J=10,4, 12,8 Гц, 0,3H), 2,75-2,88 (m, 0,6H), 2,92-3,10 (m, 1H), 3,65-4,08 (m, 3,6H), 4,27-4,40 (dm, 0,3H),

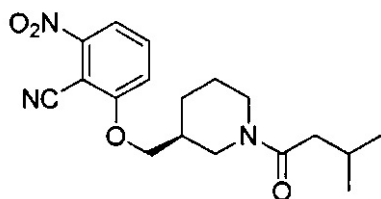
5,98 и 6,00 (s и s, 2H), 6,18 (псевдо-t, J=8,4 и 9,2 Гц, 1H), 6,32 (псевдо-d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H). MS 316 (MH⁺).

Альтернативно, (S)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил (пример 5b) можно получить следующим образом.

Раствор (S)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (пример 5d) (42 г, 210,75 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF (300 мл) добавляли каплями при 0°C к суспензии NaN (60% в минеральном масле, 8,43 г, 273,97 ммоль, 1,63 экв.) в безводном THF (600 мл). Смесь нагревали до приблизительно 25°C и перемешивали в течение 1 ч., поддерживая при этом температуру ниже 25°C. Каплями добавляли раствор 2-амино-6-фторбензонитрила (22,95 г, 168,6 ммоль, 1 экв.) в THF (300 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до температуры дефлегмирования и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали с получением приблизительно 400 мл остаточного материала. Добавляли насыщенный хлорид аммония (200 мл). После энергичного перемешивания в течение 15 минут добавляли EtOAc (800 мл), и перемешивание продолжали в течение дополнительных 30 минут. Органическую фазу последовательно промывали водой, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc) с получением желаемого продукта (44,6 г, 141,40 ммоль, 83,87%).

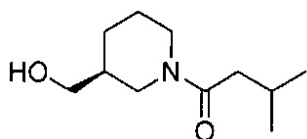
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 20°C) δ 0,79-0,92 (3xd, J=6,4 Гц/каждый, 6H), 1,19-1,46 (m, 2H), 1,51-2,01 (m, 4H), 2,03-2,25 (m, 2H), 2,57 (dd, J=10,4, 12,8 Гц, 0,3H), 2,75-2,88 (m, 0,6H), 2,92-3,10 (m, 1H), 3,65-4,08 (m, 3,6H), 4,27-4,40 (dm, 0,3H), 5,98 и 6,00 (s и s, 2H), 6,18 (псевдо-t, J=8,4 и 9,2 Гц, 1H), 6,32 (псевдо-d, J=8,4 Гц, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H). MS 316 (MH⁺)

Пример 5c: (S)-2-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)-6-нитробензонитрил



К суспензии гидрохлорида (S)-2-нитро-6-(пиперидин-3-илметокси)бензонитрила (пример 1d, 35,84 г, 120,41 ммоль) в DCM (600 мл), охлажденной до 0°C на ледяной бане, добавляли триэтиламин (42 мл, 300,94 ммоль) с последующим добавлением каплями изовалерилхлорида (2,77 мл, 132,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 30 минут при 0°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли с помощью DCM и последовательно промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (S)-2-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)-6-нитробензонитрила в виде золотисто-коричневого масла (43,26 г). MS 346 (MH⁺). Этот материал применяли без очистки на следующей стадии.

Пример 5d: (S)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



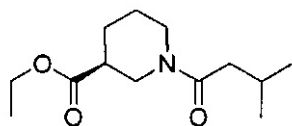
Гидрохлорид (S)-пиперидин-3-илметанола (10 г, 65,95 ммоль) в воде (25 мл)

обрабатывали при 0°C каплями раствора NaOH (13,2 г, 330 ммоль, 5 экв.) в воде (25 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин., и раствор изовалерилхлорида (15,90 г, 131,9 ммоль, 2 экв.) в безводном THF (25 мл) добавляли каплями при энергичном перемешивании. Через 30 минут при 0°C реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли Et₂O (500 мл) при энергичном перемешивании. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc 0-100) с получением желаемого соединения в виде бесцветного масла (16,27 г, 82,62 ммоль, 94%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 20°C) δ 0,88 (псевдо-d, J=6,4 Гц, 6H), 1,06-1,75 (m, 5H), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,07-2,23 (m, 2H), 2,30 (dd, J=10,8, 12,8 Гц, 0,5H), 2,64 (ddd, J=3,2, 10,8, 13,2 Гц, 0,5H), 2,78 (dd, J=10,4, 13,2 Гц, 0,5H), 2,93 (ddd, J=2,4, 11,6, 13,6 Гц, 0,5H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,08-4,18 (dm, 0,5H), 4,31-4,40 (dm, 0,5H), 4,49 (t, J=5,2 Гц, 0,5H), 4,58 (t, J=5,2 Гц, 0,5H). MS 200 (MH⁺).

Альтернативно, (S)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (пример 5d) можно получить следующим образом.

Раствор (S)-этил-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-карбоксилата (пример 5е, 37,4 г, 154,97 ммоль) в безводном THF (200 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью LiCl (17 г, 401,04 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин. добавляли NaBH₄ (15 г, 396,50 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь дополнительно охлаждали до □20°C, и каплями добавляли безводный этанол (400 мл). Реакционную смесь выдерживали на охлаждающей бане, позволяли ей медленно нагреться до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение ночи. Добавляли этанол (100 мл), и реакционную смесь обрабатывали порциями насыщенного водного раствора лимонной кислоты (600 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением густого бесцветного материала. К остатку добавляли воду (100 мл) и DCM (800 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 15 минут. Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×800 мл). Объединенный органический экстракт промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением бесцветного остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3 элюент: Hex/EtOAc 0-100) с получением чистого продукта (29,65 г, 148,79 ммоль, 96%).

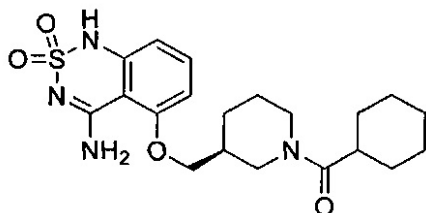
Пример 5е: (S)-этил-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-карбоксилат



Этил-(S)-пиперидин-3-карбоксилат (25 г, 159,02 ммоль) в безводном DCM (500 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью Et₃N. Раствор изовалерилхлорида (23,27 мл, 190,08 ммоль, 1,2 экв.) в безводном DCM (200 мл) добавляли каплями при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь выдерживали на охлаждающей бане, и ей позволяли медленно нагреться до комнатной температуры. Через 6 ч. реакционную смесь последовательно промывали водным раствором HCl (2 M), насыщенным NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали посредством фильтрации на короткой колонке с силикагелем с применением EtOAc в качестве растворителя. Растворитель удаляли в вакууме с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого масла (37,4 г, 154,97 ммоль, 97,5%), который применяли

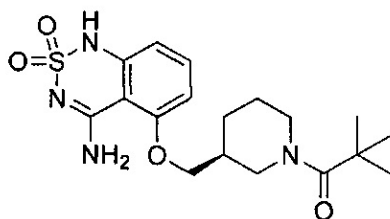
на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 20°C) δ 0,88 (псевдо-d, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,13-1,23 (m, 3H), 1,26-1,45 (m, 1H), 1,47-1,75 (m, 2H), 1,82-2,03 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 0,5H), 2,45-2,56 (m, 0,5H), 2,84 (dd, $J=10,0$, 12,8 Гц, 0,5H), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,38 (dd, $J=8,8$, 13,6 Гц, 0,5H), 3,63-3,83 (m, 1,5H), 4,00-4,14 (m, 2H), 4,26-4,36 (dm, 0,5H). MS 242 (МН).

Пример 6: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(циклогексил)метанон



Получали согласно примеру 2 из циклогексанкарбоновой кислоты и гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-2,2-диоксида (пример 2а) с выходом 25%. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,07-1,50 (m, 7H), 1,51-1,77 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,95 (br. m, 2H), 3,88 (br. m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, 8,4 Гц), 6,76 (d, 1H, 8,0 Гц), 7,45 (t, 1H, 8,4 Гц), 7,75 (br. s, 1H), 8,14 (br. s, 1H), 10,78 (s, 1H). $M+H=421$.

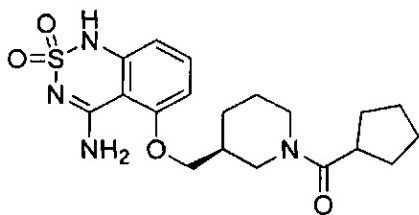
Пример 7: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он



Пивалиновую кислоту (71 мг, 0,692 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (117 мг, 0,865 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид-HCl (166 мг, 10,8 ммоль) помещали в колбу для нагревания под действием микроволнового излучения на 20 мл и разбавляли безводным CAN (12 мл), затем добавляли раствор гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-2,2-диоксида (пример 2а, 200 мг, 0,577 ммоль) и TEA (320 мкл, 2,30 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь нагревали с перемешиванием под действием микроволнового излучения при 130°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, переносили в круглодонную колбу на 250 мл и концентрировали посредством вращательного испарения. Остаток очищали посредством препаративной RP-HPLC (10-90% ACN в воде). Чистые фракции собирали и сушили, затем разбавляли водой (6 мл), и добавляли NaHCO_3 (100 мг), и раствор нагревали до 90°C в течение 15 минут до растворения всего соединения. Раствор затем охлаждали до 0°C и нейтрализовывали 1 н. раствором HCl. Осадок собирали и сушили с получением титульного соединения (110 мг, 48%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,15 (s, 9H), 1,35 (m, 2H), 1,68 (br. s, 1H), 1,85 (br. s, 1H), 2,05 (br. s, 1H), 2,83 (br. s, 2H), 2,16 (br. s, 2H), 4,06 (d, $J=8$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=12$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J=16$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). $M+H=395$.

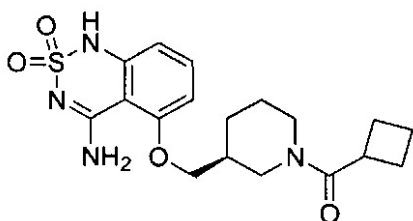
Пример 8: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)

метил)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон



К раствору гидрохлорида (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 2а, 528 мг, 1,52 ммоль) в H₂O:THF (20 мл, 2:1) добавляли NaHCO₃ (640 мг, 7,60 ммоль). После завершения растворения NaHCO₃ каплями добавляли циклопентанкарбонилхлорид (945 мкл, 7,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации и очищали с помощью препаративной HPLC (10-90% ацетонитрил в воде). Чистые фракции объединяли, концентрировали, затем растворяли в растворе NaHCO₃ (250 мг в 10 мл воды). После завершения растворения смесь охлаждали на ледяной бане и нейтрализовывали с помощью 1 н. HCl. Полученное в результате белое твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации с получением желаемого продукта (322 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, 80°C): 1,43 (m, 2H), 1,51-1,80 (m, 10H), 1,90 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,01 (br. m, 2H), 4,12 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,67 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,92 (br. s, 2H), 10,70 (br. s, 1H). MS=407 (MН⁺).

Пример 9: (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(циклобутил)метанон

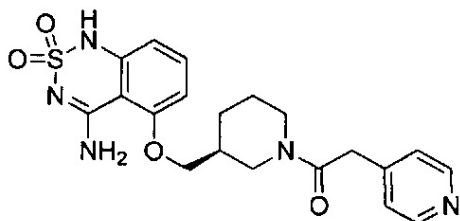


Получали согласно примеру 8 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диооксида (пример 2а) и

циклобутанкарбоновой кислоты (выход: 43,4%). ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, 60°C):

1,35 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,00-2,23 (m, 5H), 2,76 (br. s, 0,5H), 2,88 (br. s, 1H), 3,07 (br. s, 0,5H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (br. s, 0,5H), 3,70 (br. s, 3H), 4,09 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,14 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 8,20 (br. s, 1H), 10,79 (s, 1H). M+H=393.

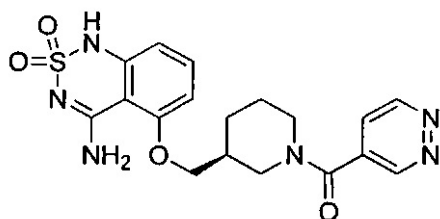
Пример 10: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)этанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диооксида (пример 2а) и 2-(пиридин-4-ил)

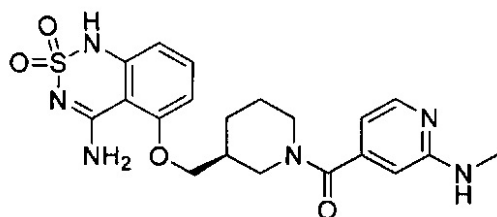
уксусной кислоты (выход: 34,9%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 1,35 (m, 2H), 1,68 (br. s, 1H), 1,79 (br. s, 1H), 1,89 (br. s, 1H), 2,09 (br. s, 2H), 3,55-3,91 (m, 3H), 4,01 (br. s, 3H), 6,57 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,36 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,74 (br. s, 2H), 8,55 (d, 2H, $8,4$ Гц), 10,54 (br. s, 1H). MS 430 (MH^+).

Пример 11: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридазин-4-ил)метанон



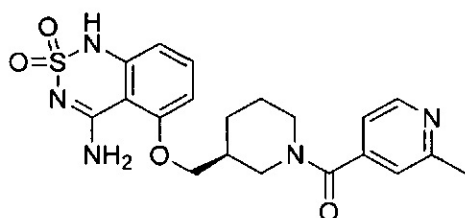
Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диооксида (пример 2а) и пиридазин-4-карбоновой кислоты (выход: 40,8%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 1,41 (m, 2H), 1,68 (br. s, 1H), 1,87 (br. s, 1H), 1,98 (br. s, 1H), 2,16 (br. s, 2H), 3,65-4,00 (br. s, 1H), 4,08 (br. s, 3H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86 (br. s, 2H), 8,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 9,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,69 (br. s, 1H). MS 417 (MH^+).

Пример 12: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(метиламино)пиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диооксида (пример 2а) и 2-(метиламино)изоникотиновой кислоты. (Выход: 44%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 60°C) δ 1,45 (br. m, 2H), 1,68 (br. m, 1H), 1,91 (br. m, 1H), 2,15 (br. m, 1H), 2,77 (d, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,02 (br. m, 1H), 1,97 (br. m, 1H), 2,13 (br. m, 2H), 2,80 (br. m, 2H), 3,19 (br. m, 1H), 3,30-4,09 (br. m, 4H), 6,34 (br. m, 1H), 6,38 (br. m, 1H), 6,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,42 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (br. s, 2H), 8,01 (m, 1H), 10,70 (br. s, 1H). MS 445 (MH^+).

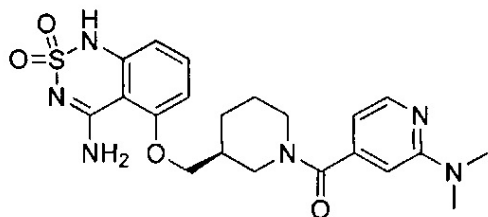
Пример 13: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метилпиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диооксида (пример 2а) и 2-метилизоникотиновой кислоты (выход: 15%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 60°C) δ 1,48 (br. m, 2H), 1,70 (br. m, 1H), 1,90 (br. m, 1H), 2,16 (br. m, 1H), 3,02 (br. m, 2H), 3,30-4,09 (br.

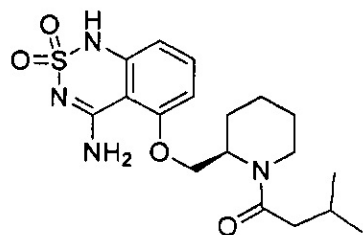
m, 4H), 6,57 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,8 Гц, 1H), 10,56 (s, 1H). MS 430 (MH⁺).

Пример 14: (S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)метанон



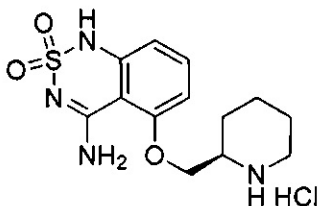
Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 2а) и 2-(диметиламино)изоникотиновой кислоты (8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 60°C) δ 1,45 (br. m, 2H), 1,68 (br. m, 1H), 1,90 (br. m, 1H), 2,16 (br. m, 2H), 3,00 (s, 6H), 3,30-4,09 (br. m, 4H), 6,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (br. s, 2H), 10,67 (br. s, 1H). MS 459 (MH⁺)

Пример 15: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



К раствору гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а, 500 мг, 1,44 ммоль) в DMF (12 мл.) добавляли триэтиламин (399 мкл, 2,88 ммоль), 3-метилбутановую кислоту (159 мкл, 1,44 ммоль), EDCI-HCl (276 мг, 1,44 ммоль) и HOBT (220 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч., затем фильтровали и очищали с помощью HPLC (10-90% ацетонитрил в воде). Чистые фракции объединяли, концентрировали и кристаллизовали из этанола и воды с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (73 мг, выход 13%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ 0,89 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,37 (m, 1H), 1,51-1,70 (m, 4H), 1,78 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 2H), 3,02 (br. s, 1H), 3,89 (br. s, 1H), 4,1S (br. s, 1H), 4,48 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 6,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (br. s, 2H), 10,63 (s, 1H). MS 395 (MH⁺).

Пример 15а: Гидрохлорид (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния

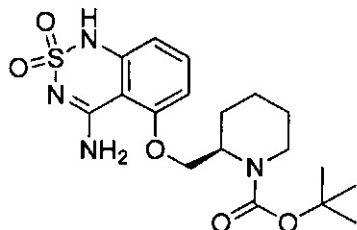


К раствору (R)-трет-бутил-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-

ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15b, 10,7 г, 26,1 ммоль) в этаноле (175 мл) добавляли HCl в этаноле (104 мл, 2,5 М, 261 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Соединение собирали

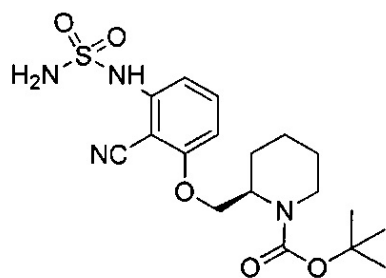
путем фильтрации в виде грязно-белого твердого вещества (7,70 г, выход 85%, за три стадии). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,03-1,90 (br. m, 6H), 2,89 (br. t, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,27 (br. m, 1H), 3,61 (br. m, 1H), 4,27-4,40 (br. m, 2H), 6,67 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (br. s, 1H), 8,35 (br. s, 1H), 9,26 (br. s, 2H), 10,97 (br. s, 1H). MS 311 (MH^+).

Пример 15b: 1H-трет-бутил-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



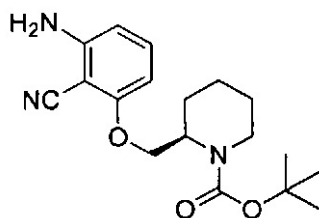
К раствору (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15c, 10,7 г, 26,1 ммоль) в этаноле (130 мл) добавляли водный NaOH (2 н., 130 мл, 26,1 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры раствор охлаждали до 0°C и нейтрализовывали с помощью 1 н. HCl. Смесь частично концентрировали, и продукт собирали путем фильтрации с получением (R)-трет-бутил-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата, который сразу же применяли на следующей стадии. MS 311 (MH^+ -Вос).

Пример 15c: (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



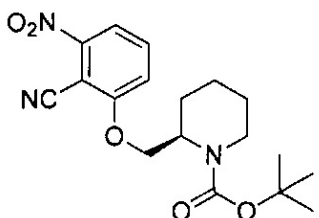
К раствору (R)-трет-бутил-2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15d, 8,65 г, 26,1 ммоль) в диметилацетамиде (48 мл) добавляли пиридин (8,44 мл, 104 ммоль) и сульфамоилхлорид (6,03 г, 52,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде прозрачного масла, которое сразу же применяли на следующей стадии. MS 311 (MH^+ -Вос).

Пример 15d: (R)-трет-бутил-2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



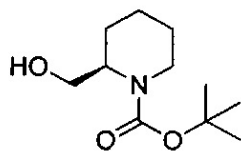
К раствору (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15e, 10,8 г, 29,85 ммоль) в этилацетате (86 мл) добавляли 10% Pd/C (1,08 г, 3 ммоль). Добавляли H_2 из баллона, и смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. После завершения смесь фильтровали через прокладку из целита, и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата/гексанов с получением (R)-трет-бутил-2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (8,65 г, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS 323 (MH^+ -Вос).

Пример 15e: (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



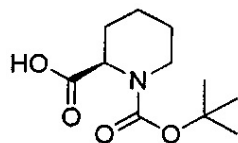
К раствору (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15f, 7,10 г, 33,0 ммоль) и 2,6-динитробензонитрила (6,37 г, 33,0 ммоль) в THF (142 мл), охлажденному до $-78^\circ C$, добавляли NaH (60% дисперсия в масле, 1,45 г, 36,3 ммоль). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 18 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали до $0^\circ C$ и гасили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органические экстракты объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата/гексанов с получением (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (10,8 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. MS 282 (MH^+ -Вос).

Пример 15f: (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (пример 15g, 18,5 г, 80,7 ммоль) в безводном THF (44,4 мл) охлаждали до $0^\circ C$. Каплями добавляли $BH_3 \cdot Me_2S$ (44,4 мл, 88,8 ммоль) в течение 15 минут. После завершения добавления смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, и перемешивание продолжали в течение 18 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (35% этилацетат в гексанах) с получением (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (14,2 г, 82%). MS 116 (MH^+ -Вос)

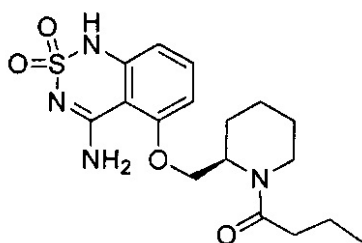
Пример 15: (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновая кислота



К суспензии (R)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (12,5 г, 96,8 ммоль) в воде (88 мл) и 1,4-диоксане (133 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (23,2 г, 106 ммоль) и триэтиламин (13,5 мл, 96,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 5% водной HCl. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения в виде белого

твердого вещества (18,5 г, 83%). MS 130 (M⁺-H₂O).

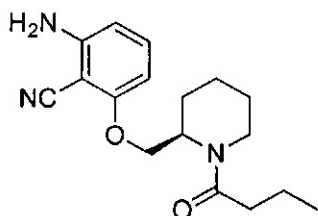
Пример 16: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он



К раствору (R)-2-амино-6-((1-бутирилпиперидин-2-ил)метокси)бензонитрила (пример 16а, 1,0 г, 3,32 ммоль) в DMA (15,0 мл) добавляли сульфамойлхлорид (2,68 г, 23,21 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч., и раствор разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью Biotage SP-1 (колонка 40s) при элюировании EtOAc/гексаном (10%-70%). Промежуточное соединение растворяли в EtOH (25,0 мл), и при комнатной температуре добавляли водн. NaOH (2,0 н., 5,0 мл). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до 0°C и осторожно нейтрализовывали с помощью 1 н. HCl. Осадок собирали путем фильтрации и перекристаллизовывали с помощью 20% воды/EtOH с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (730

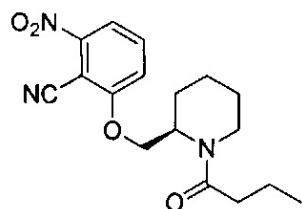
мг, выход 58%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, комнатная температура) δ 0,86 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,35-1,76 (m, 8H), 2,28-2,32 (m, 2H), 3,14 (t, J=13,6 Гц, 1H), 3,74 (d, J=14 Гц, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, изомер), 4,50 (t, J=10 Гц, 1H), 5,16 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (s, изомер), 7,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (s, изомер), 10,89 (s, 1H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ 0,88 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 7H), 1,77 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,27-2,32 (m, 2H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,46 (t, J=10 Гц, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 10,64 (s, 1H). MS 381 (M⁺).

Пример 16а: (R)-2-амино-6-((1-бутирилпиперидин-2-ил)метокси)бензонитрил



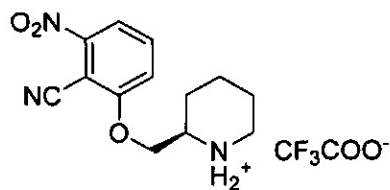
К раствору (R)-2-((1-бутирилпиперидин-2-ил)метокси)-6-нитробензонитрила (пример 16b, 1,5 г, 4,53 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг). В реакционную смесь подавали водород из баллона при комнатной температуре в течение ночи, затем ее фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Biotage SP-1 (колонка 40s) при элюировании EtOAc/гексаном (10%-70%) с получением желаемого продукта в виде масла (1,1 г, 81%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,46-1,65 (m, 7H), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 0,5H), 3,1-3,16 (m, 0,5H), 3,71-3,74 (m, 0,3H), 3,92-3,98 (m, 1H), γ 2H), 7,15-7,19 (m, 1H). MS 302 (MH^+).

Пример 16b: (R)-2-((1-бутирилпиперидин-2-ил)метокси)-6-нитробензонитрил



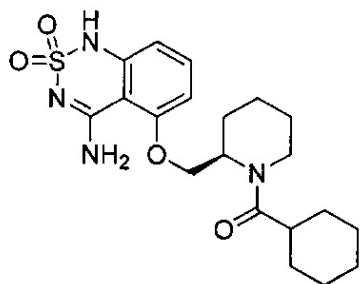
К раствору 2,2,2-трифторацетата (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-ия (пример 16с, 2,26 г, 6,03 ммоль) в безводном DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (4,2 мл, 30,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли бутирилхлорид (0,95 мл, 9,05 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении, и остаток разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), органический слой последовательно промывали водой, соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью Biotage SP-1 (колонка 40s) при элюировании EtOAc/гексаном (10%-70%) с получением желаемого продукта (1,5 г, 75%). MS 332 (MH^+).

Пример 16с: 2,2,2-трифторацетат (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-ия



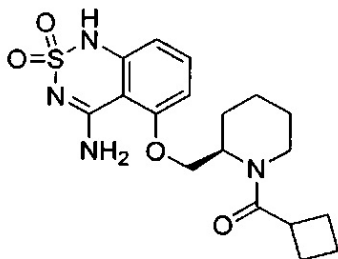
К раствору (R)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 15е, 2,18 г, 6,03 ммоль) в безводном DCM (65 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,91 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение более 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили в вакууме с получением титульного продукта, который можно было применять на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. MS 262 (MH^+).

Пример 17: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(циклогексил)метанон



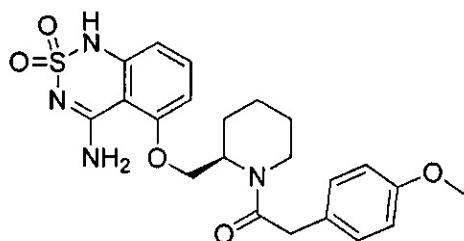
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а) и циклогексанкарбоновой кислоты (выход: 23%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 1,80-1,20 (m, 17H), 2,55-2,52 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,51-4,20 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 6,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (br. s, 2H), 10,5 (br. s, 1H). MS 421 (MH^+).

Пример 18: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(циклобутил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а) и циклобутанкарбоновой кислоты (выход: 25%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 1,67-1,35 (m, 6H), 1,94-1,85 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 6,65 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81 (br. s, 2H), 10,6 (br. s, 1H), MS 393 (MH^+).

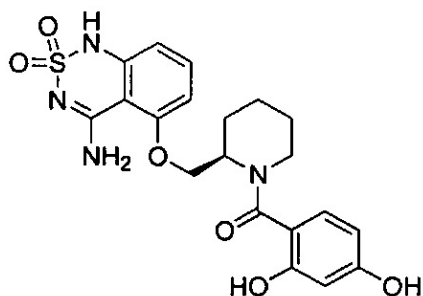
Пример 19: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)этанон



Получали согласно примеру 8 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(4-метоксифенил)ацетилхлорида с выходом 14%. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,15-1,29 (m, 1H), 1,44-1,65 (m, 4H), 1,70-1,78 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (br. s, 1H), 4,19 (br. s, 1H), 4,43 (t, $J=12$ Гц, 1H), 5,03 (br. s, 1H), 5,64 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J=8$ Гц, 3H),

7,13 (d, J=8 Гц, 2H), 7,41 (t, J=8 Гц, 1H), 7,81 (br. s, 2H), 10,63 (s, 1H). M+N=459.

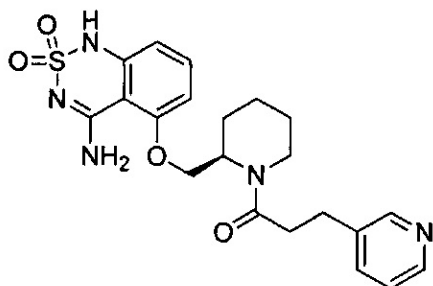
Пример 20: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2,4-дигидроксифенил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а) и 2,4-

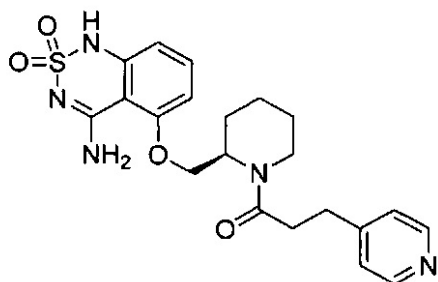
дигидроксibenзойной кислоты (выход: 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ 1,81-1,51 (m, 6H), 3,71-3,70 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 6,23 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (br. s, 2H), 9,24 (br. s, 1H), 9,40 (br. s, 1H), 10,6 (br. s, 1H). MS 447 (MН⁺).

Пример 21: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)пропан-1-он



Получали согласно примеру 15 из 3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты и гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а) с выходом 27,1%. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц, 60°C): 1,20-1,40 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,76 (br. s, 1H), 4,17 (br. s, 1H), 4,45 (t, J=9,6 Гц, 1H), 5,13 (br. s, 1H), 6,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 8,07 (br. s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). (444 MН⁺).

Пример 22: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)пропан-1-он



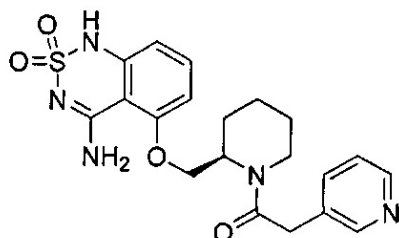
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-

бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) с выходом 23%.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,34 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 2,67 (br. t, J=7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,87 (br. s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,46 (t, J=10,0 Гц, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 6,64 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,1 Гц, 2H), 7,43 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 8,40 (m, 2H), 10,65 (s, 1H).

MS 444 (MH^+).

Пример 23: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон

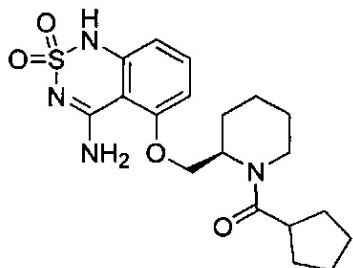


Получали согласно примеру 15 из 2-(пиридин-3-ил)уксусной кислоты и гидрохлорида (R)-4-амино-5-(пиперидин-2-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида

(пример 15а) с выходом 40%. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 1,31 (br. m, 1H), 1,60 (br. m, 3H), 1,77 (br. m, 2H), 3,04 (br. m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,95 (br. s, 1H), 4,23 (br. s, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,43 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (br. s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 10,66 (s, 1H).

MS 430 (MH^+).

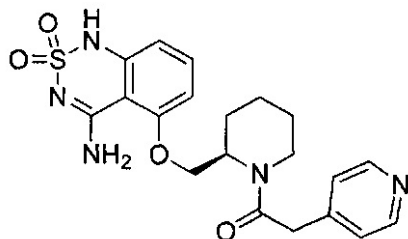
Пример 24: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и

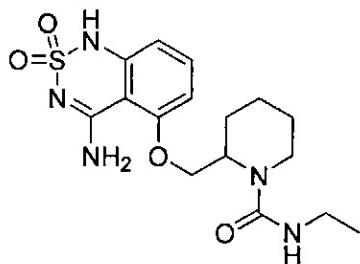
циклопентилкарбоновой кислоты с выходом 25%. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,40 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,63 (m, 8H), 1,77 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,97 (br. m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,50 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,06 (br. s, 1H), 6,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (br. s, 2H), 10,6 (br. s, 1H). MS=407 (MH^+).

Пример 25: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)этанон



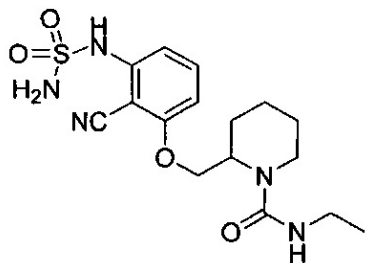
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты с выходом 27%. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц, 80°C): 1,21-1,37 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 4H), 1,71-1,82 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,78 (br. s, 3H), 4,22 (br. s, 1H), 4,43 (t, J=8 Гц, 1H), 5,05 (br. s, 1H), 6,64 (d, J=8 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8 Гц, 2H), 7,42 (t, J=8 Гц, 1H), 7,82 (br. s, 2H), 8,43 (d, J=8 Гц, 2H), 10,67 (s, 1H). $\text{M}+\text{H}=430$.

Пример 26: 2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид



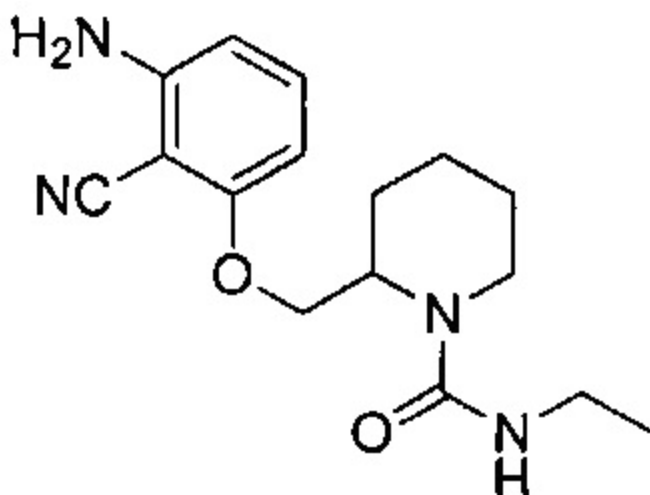
К раствору 2-((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамида (пример 26а, 0,6 г, 1,57 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 2 М NaOH (1,57 мл, 1,57 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Раствор затем выпаривали досуха. Остаток разбавляли водой (7,0 мл), и добавляли 10% AcOH (3,5 мл, 3,5 ммоль) при 0°C с получением белого осадка, который фильтровали и промывали холодной водой и дополнительно очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка со 120 г Silicycle, DCM:THF=4:1 в качестве элюента) с получением титульного соединения (0,318 г, 53%). MS 382 (MH^+).

Пример 26а: ((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид



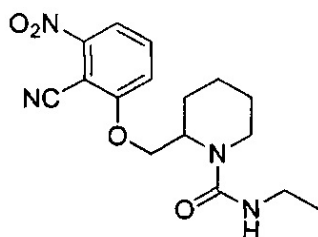
К раствору 2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамида (пример 26b, 0,407 г, 1,35 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли сульфамойлхлорид (0,234 мг, 2,02 ммоль), и реакционную смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 2 ч., затем экстрагировали с помощью $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка со 120 г Silicycle, DCM:THF=4:1 в качестве элюента) с получением желаемого продукта (0,606 г, 90%). MS 382 (MH^+).

Пример 26b: 2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид



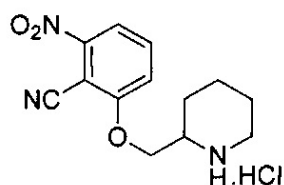
К раствору 2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид (пример 26с, 0,458 г, 1,46 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли циклогексен (0,74 мл, 7,3 ммоль) и каталитическое количество 10% Pd/C (0,146 мг). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 40 минут, затем фильтровали через целит, промывали с помощью EtOH (100 мл) и выпаривали с получением 2-((3-амино-2-цианофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид (0,407 г, 92%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 303 (MH⁺).

Пример 26с: 2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид



К раствору гидрохлорида 2-нитро-6-(пиперидин-2-илметокси)бензонитрила (пример 26d, 0,5 г, 1,68 ммоль) в THF добавляли триэтиламин (0,514 мл, 3,7 ммоль) и этилизоцианат (0,2 мл, 2,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Раствор затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид (0,485 г, 87%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS 333 (MH⁺).

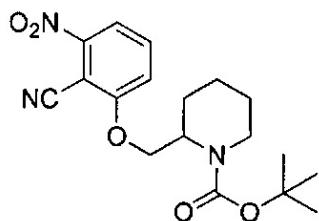
Пример 26d: гидрохлорид 2-нитро-6-(пиперидин-2-илметокси)бензонитрила



К раствору трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 26е, 1,02 г, 2,83 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 1,25 н. HCl в EtOH (11,3 мл, 14,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Маслянистый остаток промывали гексаном:DCM (1:4), и

растворитель концентрировали в вакууме с получением гидрохлорида 2-нитро-6-(пиперидин-2-илметокси)бензонитрила (0,982 г, 116%). MS 262 (МН⁺).

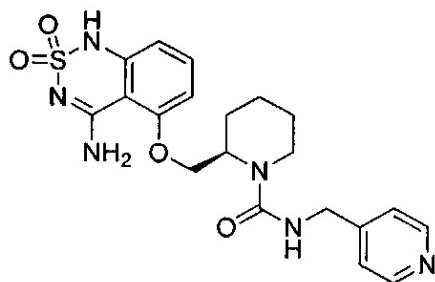
Пример 26е: трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,86 г, 4 ммоль) в сухом THF (30 мл) добавляли NaH (0,32 г, 8 ммоль) при -20°C, и смесь перемешивали в течение 10 мин. при -20°C и затем в течение 20 мин. при комнатной температуре.

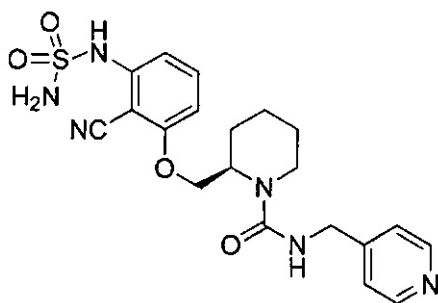
Реакционную смесь затем охлаждали до -20°C, и каплями добавляли 2,6-динитробензонитрил (0,772 г, 4 ммоль) в сухом THF (10 мл) и DMF (1 мл) в течение периода 15 мин. Раствор перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 18 часов, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка со 120 г Silicycle, гексан:EtOAc=3:2 в качестве элюента) с получением трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,02 г, 70,6%). MS 262 [M+H-Boc]⁺.

Пример 27: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид



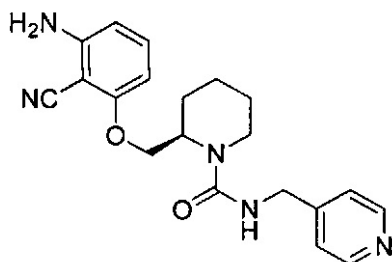
Получали согласно примеру 26 из (R)-2-((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид (пример 27а). Выход 28% в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,35 (m, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 4,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 4,34 (dd, 1H, J=10,4, 4,4 Гц), 4,71 (m, 1H), 6,05 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,47 (m, 2H). MS 445 (МН⁺).

Пример 27а: (R)-2-((2-циано-3-(сульфамоиламино)фенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид



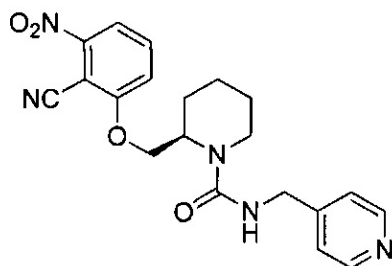
Получали согласно примеру 26а из (R)-2-((3-амино-2-цианофенокс)иметил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид (пример 27b). Выход: 48% в виде белого твердого вещества. MS 445 (MН⁺).

Пример 27b: (R)-2-(((3-амино-2-цианофенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил) пиперидин-1-карбоксамид



К раствору (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамида (пример 27с, 365 мг, 0,98 ммоль) в THF/уксусной кислоте (20 мл, 1:1) добавляли железный порошок (164 мг, 2,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмирования в течение 15 мин. в атмосфере азота и перемешивали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и подвергали флэш-хроматографии (0-10% метанол в дихлорметане) с получением желаемого продукта (141 мг, 40%). $\text{MS}=366 (\text{MH}^+)$.

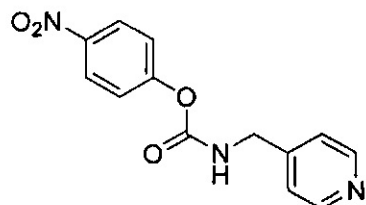
Пример 27с: (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид



К раствору 2,2,2-трифторацетата (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидиния (пример 16с, 1,12 г, 2,99 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триэтиламин (420 мкл, 3,01 ммоль). К этой смеси добавляли суспензию 4-нитрофенилпиридин-4-илметилкарбамата (пример 27d, 980 мг, 3,59 ммоль) в дихлорметане (5 мл), а затем триэтиламин (420 мкл, 3,01 ммоль). После перемешивания в течение 23 ч. при комнатной температуре добавляли дополнительные порции 4-нитрофенилпиридин-4-илметилкарбамата (980 мг, 3,59 ммоль) и триэтиламина (420 мкл, 3,01 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч., вливая ее

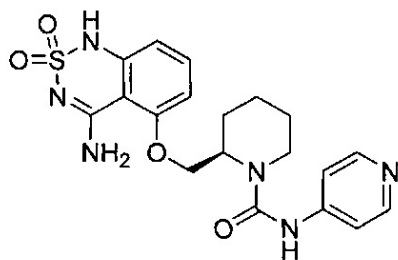
при этом в воду, и последовательно промывали насыщенным водным NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% этилацетат в гексанах, а затем 0-10% метанол в дихлорметане) с получением (R)-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамида (365 мг, 32%). MS=396 (MH^+).

Пример 27d: 4-нитрофенилпиридин-4-илметилкарбамат



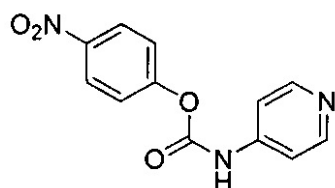
Раствор пиридин-4-илметанамина (505 мкл, 5 ммоль) и п-нитрофенилхлорформиата (1,0 г, 5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения продукт собирали путем вакуумной фильтрации, промывали дихлорметаном и очищали с помощью препаративной HPLC (10-90% ацетонитрил в воде) с получением 4-нитрофенилпиридин-4-илметилкарбамата в виде белого твердого вещества. MS=274 (MH^+).

Пример 28: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамида



К раствору гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 15а, 346 мг, 1,0 ммоль) и 4-нитрофенилпиридин-4-илкарбамата (пример 28а, 518 мг, 2,0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (414 мг, 3,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Соединение очищали посредством препаративной RP-HPLC (10-90% ацетонитрил в воде) с получением желаемого продукта (120 мг, 28%). ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): 1,47 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 3,12 (t, 1H, $J=12,0$ Гц), 4,03 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, $J=10,4$ Гц), 4,93 (br. s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J=8,4$), 6,89 (d, 1H, $J=8,4$), 7,48 (m, 3H), 7,99 (br. s, 1H), 8,30 (d, 2H, $J=5,6$ Гц), 8,35 (br. s, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). $\text{M}+\text{H}=431$.

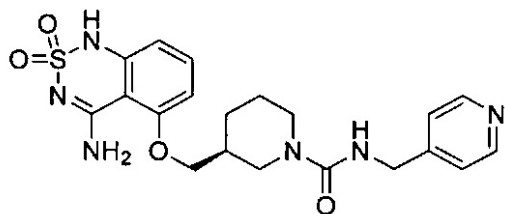
Пример 28а: 4-нитрофенилпиридин-4-илкарбамат



Получали согласно примеру 27d из пиридин-4-амина и п-нитрофенилхлорформиата с получением соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS=260 (MH^+).

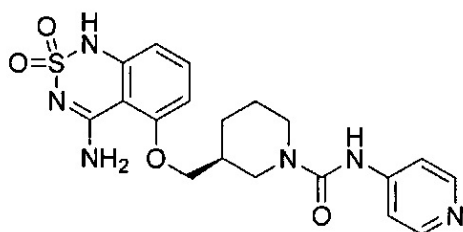
Пример 29: (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)

метил)-N-(пиридин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид



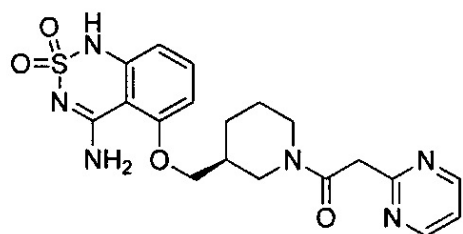
Раствор 4-нитрофенил(пиридин-4-илметил)карбамата (пример 27d, 27,3 мг, 100 мкмоль), гидрохлорида (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 2a, 34,6 мг, 0,10 ммоль) и K_2CO_3 в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC (10-90% ацетонитрил в воде) с получением титульного продукта в виде белого твердого вещества. MS=445 (MH^+).

Пример 30: (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксамид



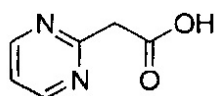
Получали согласно примеру 29 из 4-нитрофенилпиридин-4-илкарбамата (пример 28a) и гидрохлорида (S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 2a). MS=431 (MH^+).

Пример 31: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиримидин-2-ил)этанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-4-амин-2,2-диоксида (пример 2a) и 2-(пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (пример 31a) (выход 10%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,31-1,47 (m, 2H), 1,57-1,76 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 2,03-2,25 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,69-4,22 (m, 6H), 6,56 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, $J=4,9$ Гц), 7,39 (t, 1H, $J=4,9$ Гц), 7,53-7,84 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, $J=4,9$ Гц), 8,76 (d, 1H, $J=4,9$ Гц), 10,98 (br. s, 1H). MS 431 (MH^+).

Пример 31a: 2-(пиримидин-2-ил)уксусная кислота

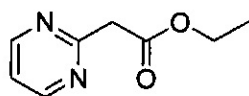


К раствору этил-2-(пиримидин-2-ил)ацетата (пример 31b, 410 мг, 2,47 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 2 н. NaOH (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в

течение 72 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения, которое переводили на следующую стадию без дополнительной очистки.

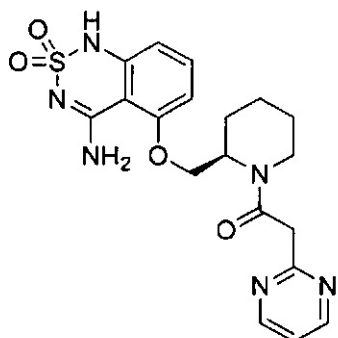
MS 139 (MH⁺).

Пример 31b: этил-2-(пиримидин-2-ил)ацетат



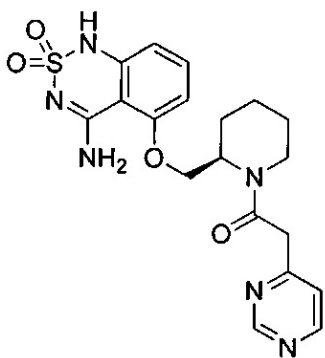
К раствору диэтилмалоната (6,65 мл, 43,65 ммоль) в DMF (30 мл) при -78°C добавляли NaH (1,76 г, 52,38 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при -78°C, нагревали до комнатной температуры, и добавляли 2-хлорпиримидин (1,0 г, 8,73 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 72 часов, затем до 120°C в течение 18 часов, и после завершения охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили путем добавления 1 н. HCl, нейтрализовывали насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения в виде желто-оранжевого масла (1,34 г, 92%). MS 167 (MH⁺).

Пример 32: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиримидин-2-ил)этанон



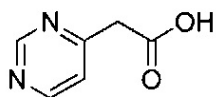
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15a) и 2-(пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (пример 31a) (выход 36%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25 (m, 1H), 1,47-1,67 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 3,16 (t, 1H, J=12,6 Гц), 2,77-4,20 (m, 3H), 4,27-4,72 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,57 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,78 (br. d, 1H, J=7,6 Гц), 7,35 (t, 1H, J=5,0 Гц), 7,40 (br. t, 1H, J=8,2 Гц), 7,71 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 8,71 (m, 2H), 10,90 (br. s, 1H). MS 431 (MH⁺).

Пример 33: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиримидин-4-ил)этанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (пример 33а) (выход 44%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,35 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 3,21 (t, 1H, $J=12,3$ Гц), 3,84 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H, $J=10,0$, 4,6 Гц), 4,29-4,75 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, $J=8,6$ Гц), 6,81 (br. d, 1H, $J=7,9$ Гц), 7,43 (d, 1H, $J=11,0$ Гц), 7,45 (d, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,72 (br. s, 1H), 8,07 (br. s, 1H), 8,70 (d, 1H, $J=5,0$ Гц), 9,08 (m, 1H), 10,91 (br. s, 1H). MS 431 (MH^+).

Пример 33а: 2-(пиримидин-4-ил)уксусная кислота

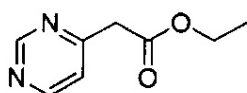


К раствору этил-2-(пиримидин-4-ил)ацетата (пример 33b, 450 мг, 2,71 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 2 н. NaOH (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 24 часов, концентрировали при пониженном давлении и суспендировали в этаноле. Твердую фракцию удаляли путем вакуумной фильтрации, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, растирали с этанолом, вновь концентрировали и переводили на следующую стадию без дополнительной очистки.

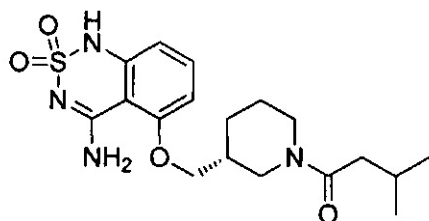
MS 139 (MH^+).

Пример 33b: этил-2-(пиримидин-4-ил)ацетат



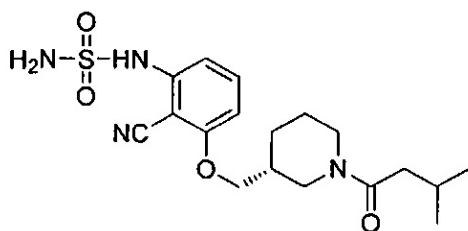
В колбу, содержащую LiHMDS (32 мл, 31,89 ммоль, 1,0 М в THF) при -70°C , медленно добавляли 4-метилпиримидин (1,0 г, 10,63 ммоль). Через 5 мин. перемешивания при -70°C добавляли диэтилкарбонат (1,93 мл, 15,95 ммоль), реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. HCl, нейтрализовывали насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,38 г, 78%). MS 167 (MH^+).

Пример 34: (R)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1Н-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



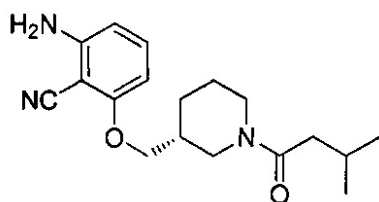
Получали согласно примеру 5 из (R)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 34a) (выход 54%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C) δ 0,89 (d, 6H, J=4,0 Гц), 1,41 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,96 (br. s, 2H), 3,55-4,14 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,75 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,44 (t, 1H, J=8,2 Гц), 7,75 (br. s, 1H), 8,00 (br. s, 1H), 10,69 (s, 1H). MS 395 (MH^+).

Пример 34a: (R)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



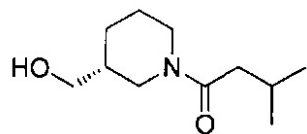
Получали согласно примеру 5a из (R)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 34b). MS 395 (MH^+).

Пример 34b: (R)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



К раствору (R)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (пример 34c) (145 мг, 0,73 ммоль) в THF (15 мл) добавляли NaH (44 мг, 1,09 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут, при этом добавляли 2-амино-6-фторбензонитрил (109 мг, 0,80 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи, гасили водой, концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и экстрагировали с помощью EtOAc (3X). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны). Остаток дополнительно очищали с помощью хиральной HPLC (с нормальными фазами, этанол/изопропанол/метанол/гексаны) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (96 мг, 41%). MS 316 (MH^+).

Пример 34c: (R)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он

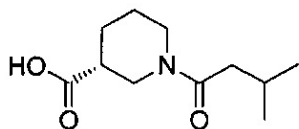


К раствору (R)-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (пример 34d)

(2,52 г, 11,84 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C каплями добавляли $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (1,2 мл, 13,0 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, охлаждали до 0°C, гасили водой, концентрировали при пониженном давлении с удалением THF и экстрагировали с помощью EtOAc.

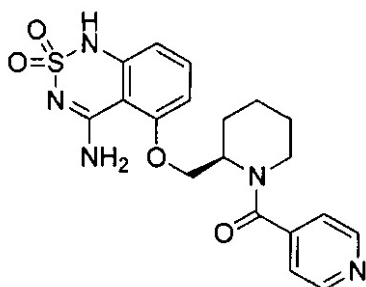
Объединенные экстракты промывали насыщенным водным NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (184 мг, 6%). MS 200 (MH^+).

Пример 34d: (R)-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-карбоновая кислота



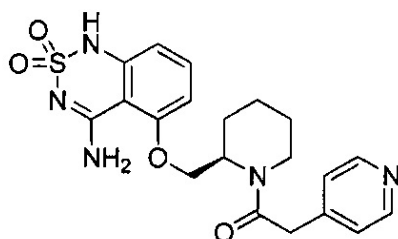
К раствору (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 15,48 ммоль) в воде (40 мл) и THF (20 мл) добавляли NaHCO_3 (3,30 г, 38,70 ммоль) и 3-метилбутаноилхлорид (2,8 мл, 23,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1X). Водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (3X), и объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (2,53 г, 76%). MS 214 (MH^+).

Пример 35: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(пиридин-4-ил)метанон



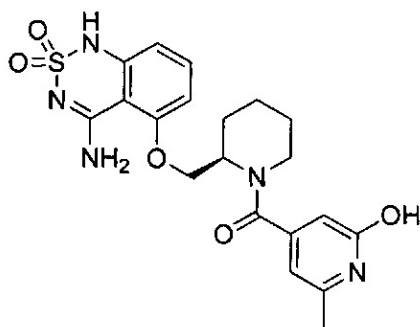
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15a) и изоникотиновой кислоты (выход 26%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 1,48 (m, 1H), 1,58-1,87 (m, 5H), 3,19 (br. t, 1H, $J=12,4$ Гц), 3,19 (br. s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,99 (br. s, 1H), 6,64 (d, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,80 (br. s, 1H), 7,28 (dd, 2H, $J=6,4$ Гц), 7,40 (t, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,86 (br. s, 2H), 8,60 (dd, 2H, $J=5,2$ Гц), 10,66 (br. s, 1H). MS 416 (MH^+).

Пример 36: (R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-4-ил)этанон



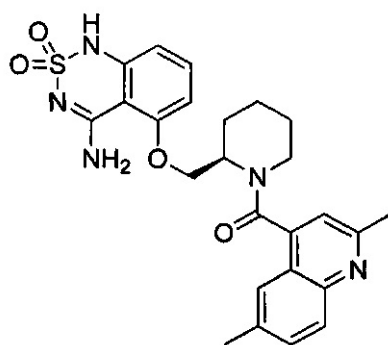
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты (выход 26%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C) δ 1,20-1,33 (m, 1H), 1,49-1,65 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,90 (br. s, 3H), 4,22 (br. s, 1H), 4,45 (t, 1H, J=8,0 Гц), 5,06 (br. s, 1H), 6,64 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,82 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,19 (ddd, m, J=8,0, 4,8, 0,8 Гц), 7,27 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,42 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,67 (dt, 1H, J=8,0, 2,0 Гц), 7,80 (br. s, 2H), 8,43 (dq, 1H, J=8,0 Гц, 0,8 Гц), 10,65 (s, 1H). MS 430 (M^+).

Пример 37: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-гидрокси-6-метилпиридин-4-ил)метанон



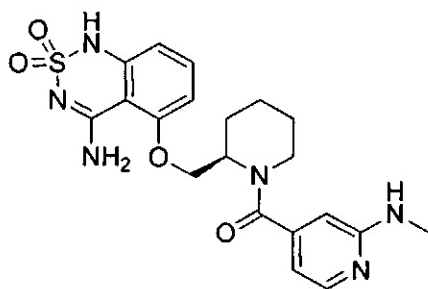
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-гидрокси-6-метилизоникотиновой кислоты. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42 (m, 1H), 1,54-1,72 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, J=10,3, 4,2 Гц), 4,37 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, J=10,0 Гц), 5,14 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, J=8,4 Гц), 6,86 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,44 (t, 1H, J=8,4 Гц), 7,75 (br. s, 1H), 8,34 (br. s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 446 (M^+).

Пример 38: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2,6-диметилхинолин-4-ил)метанон



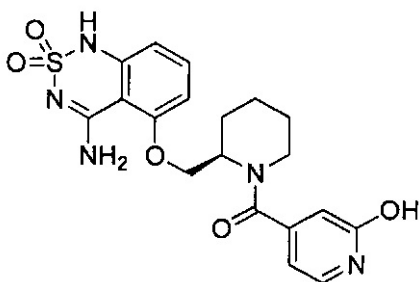
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2,6-диметилхинолин-4-карбоновой кислоты. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,12-1,53 (m, 2H), 1,58-1,84 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H, J=9,9, 3,1 Гц), 4,95 (t, 1H, J=10,2 Гц), 5,45 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,27 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,46-7,61 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J=8,6 Гц), 7,98 (br. s, 1H), 8,26 (br. s, 1H), 10,94 (s, 1H). MS 494 (M^+).

Пример 39: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(метиламино)пиридин-4-ил)метанон



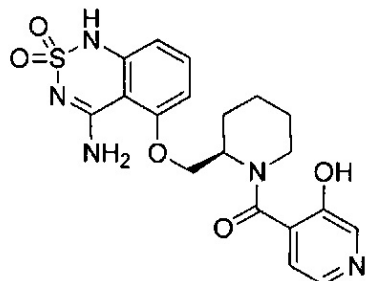
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(метиламино)изоникотиновой кислоты. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,74 (d, 3H, $J=4,6$ Гц), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, $J=9,9$, 3,6 Гц), 4,65 (t, 1H, $J=10,1$ Гц), 5,20 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,46 (t, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,83 (br. s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=5,4$ Гц), 8,30 (br. s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 445 (MH^+).

Пример 40: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-гидроксипиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-гидроксиизоникотиновой кислоты. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, $J=10,1$, 3,8 Гц), 4,62 (t, 1H, $J=10,5$ Гц), 5,16 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, $J=7,0$ Гц), 6,23 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,87 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,45 (m, 2H), 7,75 (br. s, 1H), 8,36 (br. s, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,73 (br. s, 1H). MS 432 (MH^+).

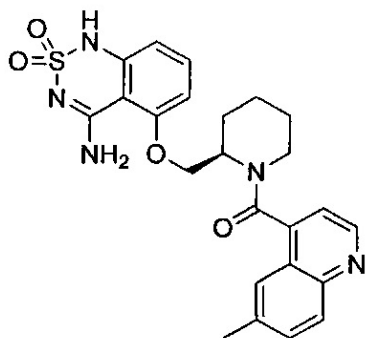
Пример 41: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксипиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 3-гидроксиизоникотиновой кислоты. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,45 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H, $J=10,2$, 4,0 Гц), 4,64 (t, 1H, $J=10,0$ Гц), 5,25 (m, 1H), 6,61 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,87 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,08 (d, 1H, $J=5,5$ Гц), 7,46 (t, 1H,

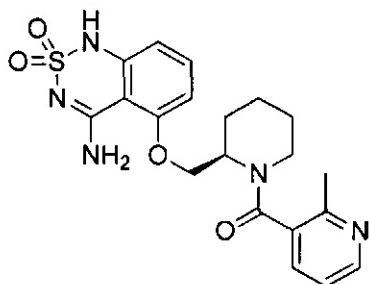
J=8,2 Гц), 7,84 (br. s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=5,5 Гц), 8,19 (s, 1H), 8,29 (br. s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,9 (br. s, 1H). MS 432 (MH⁺).

Пример 42: (R)-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-метилхинолин-4-ил)метанон



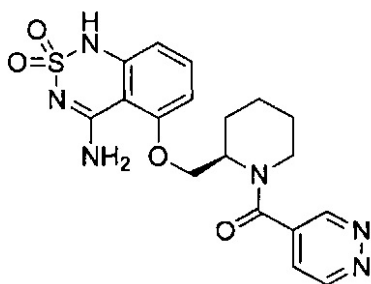
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 6-метилхинолин-4-карбоновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,34-1,53 (m, 2H), 1,59-1,86 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H, J=10,1, 3,2 Гц), 4,95 (t, 1H, J=10,6 Гц), 5,46 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7,01 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7,34 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J=8,7 Гц), 7,99 (br. s, 1H), 8,27 (br. s, 1H), 8,87 (d, 1H, J=4,4 Гц), 10,94 (s, 1H). MS 480 (MH⁺).

Пример 43: (R)-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метилпиридин-3-ил)метанон



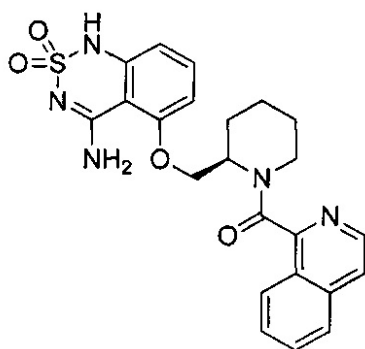
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-метилникотиновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,35 (m, 1H), 1,48-1,81 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,77 (t, 1H, J=9,8 Гц), 5,32 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,90 (d, 1H, J=8,3 Гц), 7,27 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J=8,3 Гц), 7,66 (m, 1H), 7,93 (br. s, 1H), 8,31 (br. s, 1H), 8,47 (dd, 1H, J=5,1, 1,7 Гц), 10,92 (s, 1H). MS 430 (MH⁺).

Пример 44: (R)-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридазин-4-ил)метанон



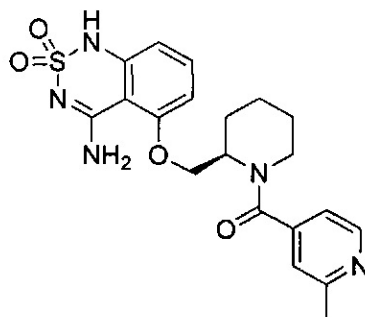
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и пиридазин-4-карбоновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,46-1,89 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, J=10,1 Гц), 5,29 (m, 1H), 6,62 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,87 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,46 (t, 1H, J=8,2 Гц), 7,69 (dd, 1H, J=5,0, 1,8 Гц), 7,77 (br. s, 1H), 8,37 (br. s, 1H), 9,26 (m, 1H), 9,35 (d, 1H, J=5,0 Гц), 10,94 (s, 1H). MS 417 (MH⁺).

Пример 45: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(изохинолин-1-ил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и изохинолин-1-карбоновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J=10,1, 3,7 Гц), 4,82 (t, 1H, J=10,1 Гц), 5,45 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J=8,0 Гц), 6,95 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,50 (t, 1H, J=8,5 Гц), 7,61 (m, 1H), 7,74-7,90 (m, 3H), 7,97 (br. s, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8,28 (br. s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,8 Гц), 10,94 (s, 1H). MS 466 (MH⁺).

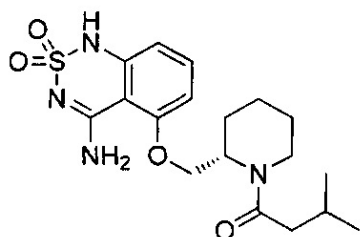
Пример 46: (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метилпиридин-4-ил)метанон



Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-метилизоникотиновой кислоты. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,51-2,00 (m, 6H), 2,57 (s,

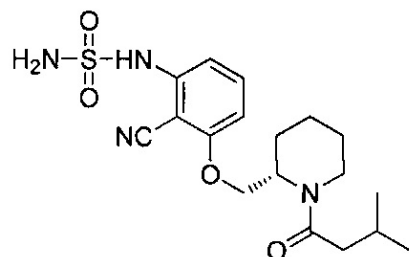
3H), 3,27 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,73 (t, 1H, J=10,5 Гц), 5,42 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J=8,1 Гц), 6,87 (d, 1H, J=8,1 Гц), 7,22 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J=8,6 Гц), 8,50 (d, 1H, J=4,8 Гц). MS 430 (MH⁺).

Пример 47: (S)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



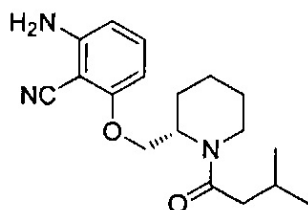
Получали согласно примеру 5 из (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензонитрила (пример 47a) (выход 41%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,86 (d, 3H, J=6,9 Гц), 0,88 (d, 3H, J=6,9 Гц), 1,35 (m, 1H), 1,46-1,68 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,99 (sept, 1H, J=6,9 Гц), 2,22 (d, 2H, J=6,8 Гц), 3,15 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H, J=10,1, 4,1 Гц), 4,53 (t, 1H, J=9,9 Гц), 5,17 (m, 1H), 6,59 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,84 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,44 (t, 1H, J=8,7 Гц), 7,81 (br. s, 1H), 8,22 (br. s, 1H), 10,88 (s, 1H). MS 395 (MH⁺).

Пример 47a: (S)-2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензонитрил



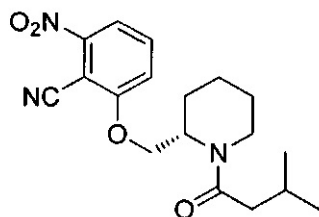
Получали согласно примеру 5a из (S)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензонитрила (пример 47b) (выход 100%). MS 395 (MH⁺).

Пример 47b: (S)-2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензонитрил



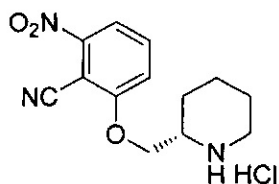
Получали согласно примеру 2с из (S)-2-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-нитробензонитрила (пример 47с) (выход 96%). MS 316 (MH⁺).

Пример 47с: (S)-2-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-нитробензонитрил



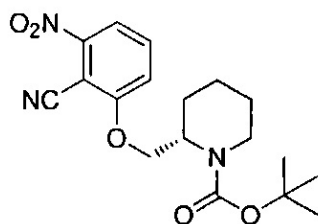
Получали согласно примеру 34d из гидрохлорида (S)-2-нитро-6-(пиперидин-2-илметокси)бензонитрила (пример 47d) и изовалерилхлорида (выход 40%). MS 346 (MH⁺).

Пример 47d: гидрохлорид (S)-2-нитро-6-(пиперидин-2-илметокси)бензонитрила



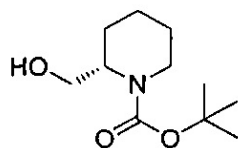
Получали согласно примеру 1d из (S)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 47e). MS 262 (MH⁺-HCl).

Пример 47e: (S)-трет-бутил-2-((2-циано-3-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



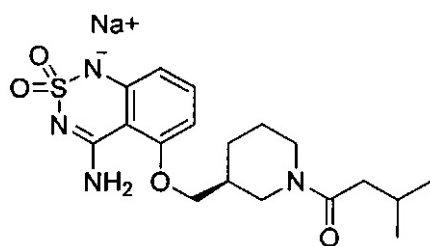
Получали согласно примеру 1e из (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 47f) и 2,6-динитробензонитрила (выход 91%). MS 262 (MH⁺-Boc).

Пример 47f: (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



Получали согласно примеру 15f из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. MS 116 (MH⁺-Boc).

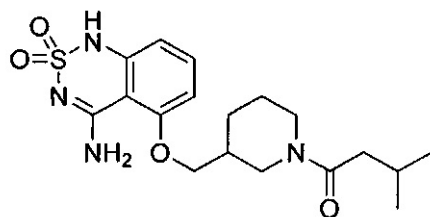
Пример 48: (S)-4-амино-5-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензо[с][1,2,6]тиадазин-1-ид-2,2-диоксид натрия



К суспензии (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (2,0 г, 5,07 ммоль) (пример 5) в воде (25 мл) добавляли NaHCO₃ (425 мг, 5,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмирования до полного растворения твердого материала, и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением титульного соединения в виде бежевого твердого

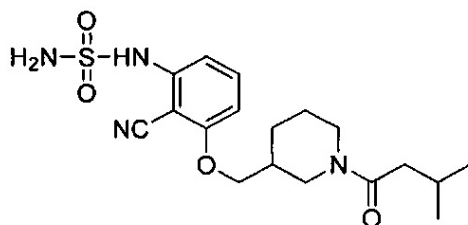
вещества (2,1 г, 100%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,78-0,96 (m, 6H), 1,21-1,50 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,78-2,07 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,88-3,15 (m, 2H), 3,65-3,97 (m, 3H), 4,00-4,41 (m, 1H), 5,97 (t, 1H, J=8,0 Гц), 6,21 (d, 1H, J=8,8 Гц), 6,57 (br. s, 2H), 6,95 (d, 1H, J=8,0, 3,2 Гц). MS 395 (MH⁺-Na).

Пример 49: 1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



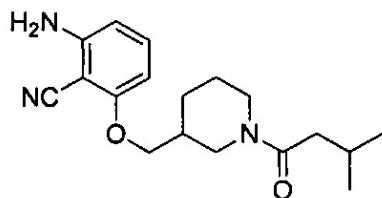
Получали согласно примеру 5 из 2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 49а) (выход 89%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C) δ 0,88 (d, 6H, J=6,3 Гц), 1,40 (t, 2H, J=9,2, 9,2 Гц), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,90-2,20 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,58-4,25 (m, 4H), 6,64 (dd, 1H, J=8,2, 1,1 Гц), 6,74 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,43 (t, 1H, J=8,2, 8,2 Гц), 7,79 (br. s, 1H), 7,95 (br. s, 1H), 10,68 (s, 1H). MS 395 (MH^+).

Пример 49а: 2-сульфамоиламино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



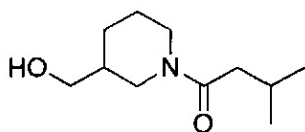
Получали согласно примеру 5а из 2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрила (пример 49b) (выход 98%). MS 395 (MH^+)

Пример 49b: 2-амино-6-((1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил)метокси)бензонитрил



Получали согласно примеру 34b из 1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (пример 49с). MS 316 (MH^+).

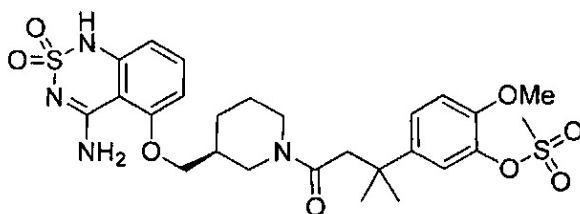
Пример 49с: 1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он



К раствору пиперидин-3-илметанола (10 г, 86,83 ммоль) в воде (25 мл) каплями добавляли раствор NaOH (13,89 г, 347,31 ммоль) в воде (25 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего каплями добавляли раствор 3-метилбутаноилхлорида (20,94 г, 173,66 ммоль) в THF (25 мл) при энергичном перемешивании. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и после завершения разбавляли с помощью Et₂O (500 мл), который добавляли при энергичном перемешивании. Через 15 минут фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью Et₂O (2X). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах)

с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (16,27 г, 94%). MS 200 (MH^+).

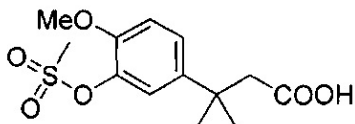
Пример 50: (S)-5-(4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-2-метоксифенилэтансульфонат



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-4-амино-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-2,2-диоксида (пример 2а) и 3-(4-метокси-3-((метилсульфонил)окси)фенил)-3-метилбутановой кислоты (пример 50а) (выход 23%).

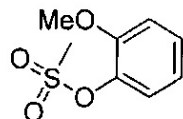
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17-1,26 (m, 1H), 1,30-1,34 (m, 7H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,74-1,76 (m, 1H), 1,90 (br. s, 1H), 2,56-2,93 (m, 4H), 3,28-3,29 (m, 3H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,68 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,89-4,03 (m, 3H), 6,58-6,63 (m, 1H), 6,69-6,75 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H), 10,95 (s, 1H). MS 595 (MH^+).

Пример 50а: 3-(4-метокси-3-((метилсульфонил)окси)фенил)-3-метилбутановая кислота



К смеси 2-метоксифенилметансульфоната (пример 50b) (82 г, 406,4 ммоль) и 3-метилбут-2-еновой кислоты (20,3 г, 203,2 ммоль) добавляли концентрированную серную кислоту (11 мл, 96%, 206,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., затем нагревали до 70°C и перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали эфиром (1X). Фазы разделяли, и органический слой промывали с помощью 2 н. NaOH (1X). Объединенные водные слои подкисляли до pH 1 с помощью 12 н. HCl при 0°C и экстрагировали эфиром (1X). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде красно-коричневого масла (14,4 г, содержащего <20% 3-метилбут-2-еновой кислоты). 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,33 (s, 6H), 2,53 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,08-7,31 (m, 3H), 11,87 (s, 1H).

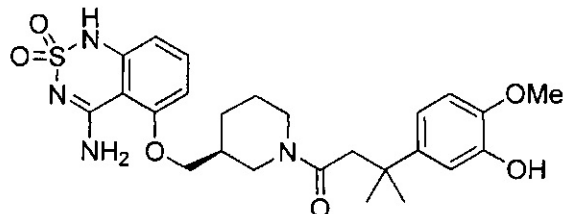
Пример 50b: 2-метоксифенилметансульфонат



К раствору 2-метоксифенола (50 г, 402,8 ммоль) и триэтиламина (84,2 мл, 604,2 ммоль) в безводном дихлорметане (300 мл) добавляли метансульфонилхлорид (37,6 мл, 483,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили ледяной водой (250 мл) и переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали раствором NaOH (8 г) в ледяной воде (200 мл), солевым

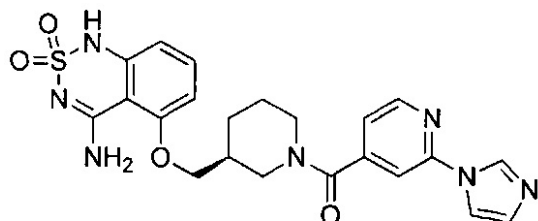
раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титulyного соединения в виде бесцветной жидкости (81,44 г, 100%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,96-7,0 (m, 1H), 7,18-7,2 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H).

Пример 51: (S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-он



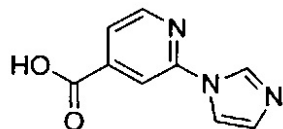
К раствору (S)-5-(4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-2-метоксифенилметансульфоната (200 мг, 0,34 ммоль) (пример 50) в EtOH (20 мл) добавляли 2 н. водный NaOH (0,34 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов, охлаждали до 0°C и нейтрализовывали с помощью 2 н. HCl. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC (10-90% ацетонитрил в воде) с получением титulyного соединения (78 мг, 45%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,17-1,32 (m, 8H), 1,43-1,64 (m, 2H), 1,74-1,8 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 0,5H), 3,51-3,54 (m, 0,5H), 3,65-3,68 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 2H), 4,1-4,18 (m, 1H), 5,9-5,94 (m, 1H), 6,15-6,19 (m, 1H), 6,5 (br. s, 1H), 6,66-6,78 (m, 3H), 6,89-6,95 (m, 1H), 8,71 (s, 1H). MS 517 (MH^+).

Пример 52: (S)-(2-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон



Получали согласно примеру 2 из гидрохлорида (S)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-4-амин-2,2-диоксида (пример 2а) и 2-(1H-имидазол-1-ил)изоникотиновой кислоты (пример 52а) (выход 42%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 80°C) δ 1,42-1,60 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,34-3,75 (m, 1H), 3,92-4,42 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,74 (br. s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,52-8,28 (br. s, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 10,71 (br. s, 1H). MS 482 (MH^+).

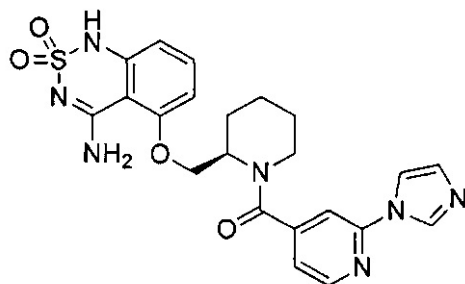
Пример 52а: 2-(1H-имидазол-1-ил)изоникотиновая кислота



К раствору 2-бромизоникотиновой кислоты (1,87 г, 9,26 ммоль), 1H-имидазола (573 мг, 8,42 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,03 г, 18,5 ммоль) в DMSO (18,6 мл) добавляли CuI (176 мг, 0,926 ммоль). Смесь нагревали до 125°C, перемешивали в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC

(10-90% ацетонитрил в воде) с получением титульного соединения в виде светло-розового твердого вещества (1,72 г, 98%). MS 190 (MH⁺).

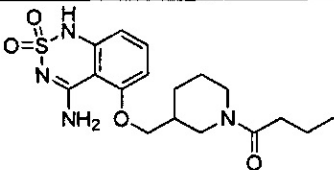
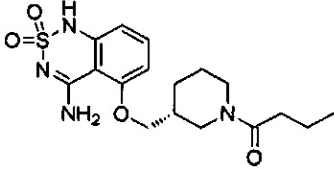
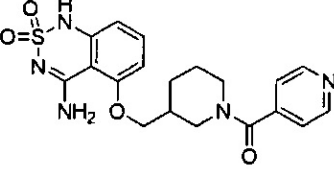
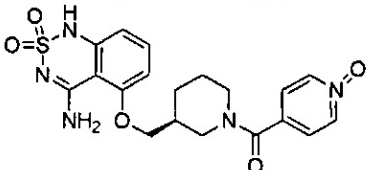
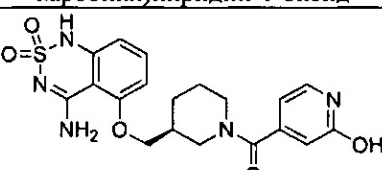
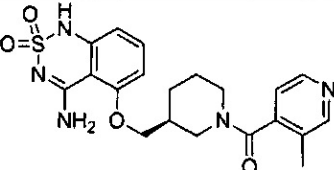
Пример 53: (R)-(2-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон

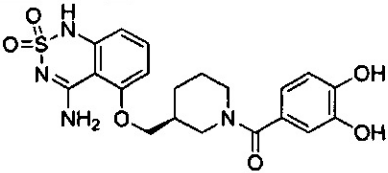
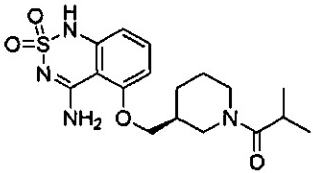
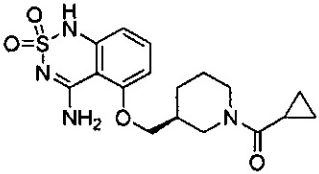
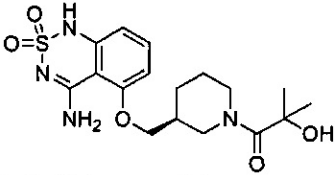
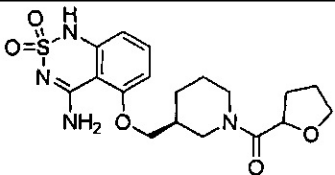


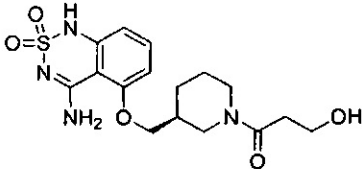
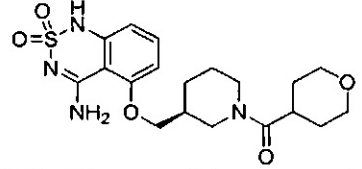
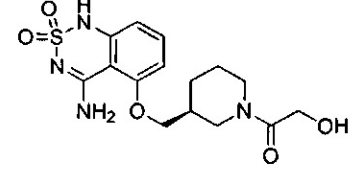
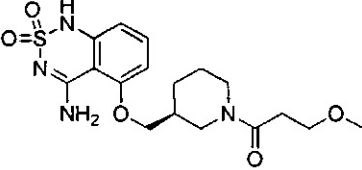
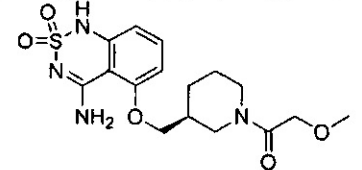
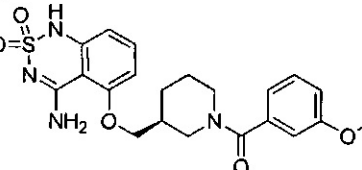
Получали согласно примеру 15 из гидрохлорида (R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидиния (пример 15а) и 2-(1H-имидазол-1-ил)изоникотиновой кислоты (пример 52а) (выход 22%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,47-1,91 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,28 (dd 1H, J=10,4, 4,4 Гц), 4,65 (t, 1H, J=10,4 Гц), 5,24 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J=8,2 Гц), 6,90 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,31 (d, 1H, J=5,2 Гц), 7,48 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,77 (s, 1H), 7,84 (br. s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,44 (br. s, 1H), 8,52-8,59 (m, 2H), 10,95 (br. s, 1H). MS 482 (MH⁺).

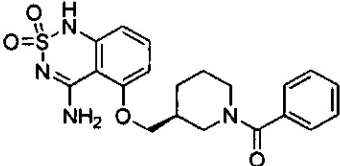
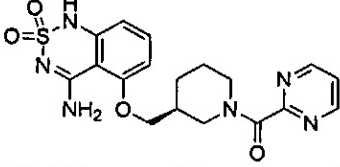
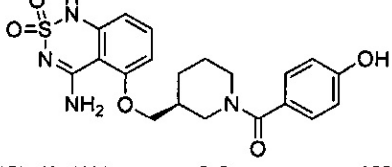
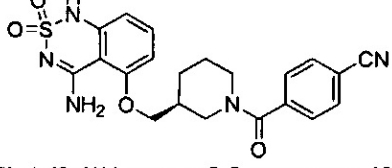
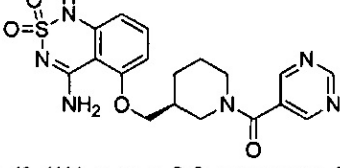
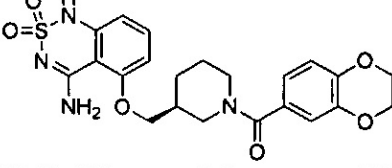
Соединения из нижеприведенной таблицы А синтезировали в соответствии с процедурами, описанными выше.

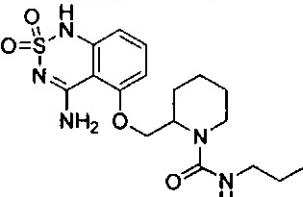
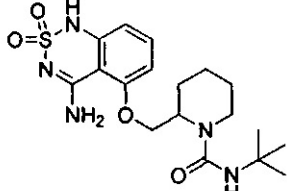
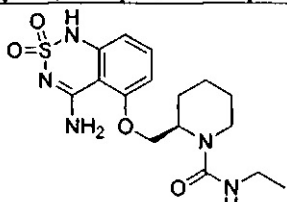
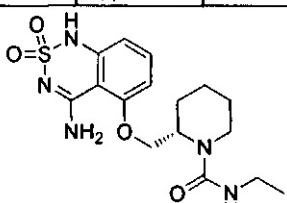
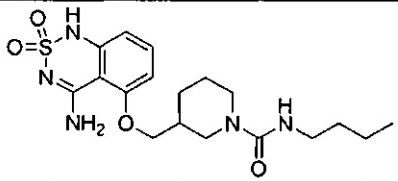
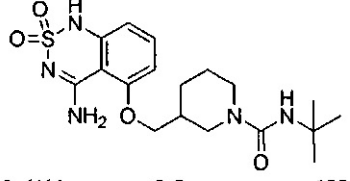
Таблица А

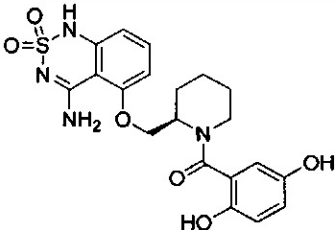
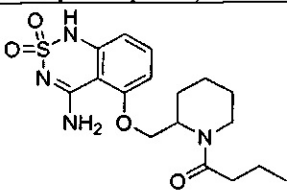
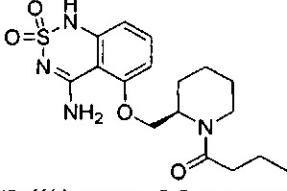
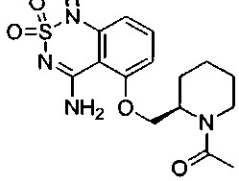
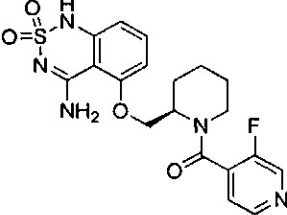
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-1	 <p>1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-2	 <p>(R)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-3	 <p>(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон</p>	416
A-4	 <p>(S)-4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-1-оксид</p>	432
A-5	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-гидроксипиридин-4-ил)метанон</p>	432
A-6	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(3-метилпиридин-4-ил)метанон</p>	430

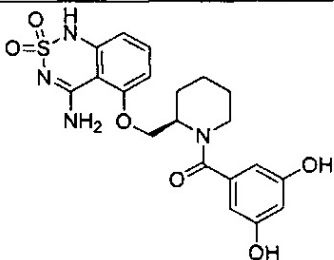
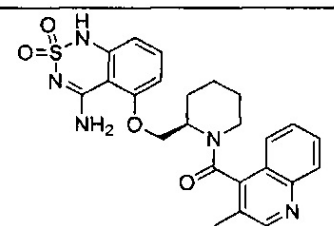
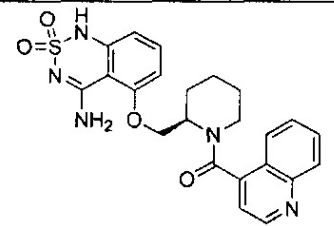
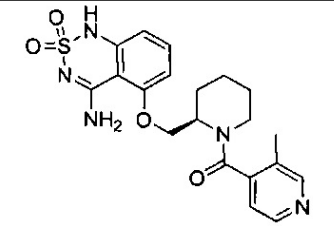
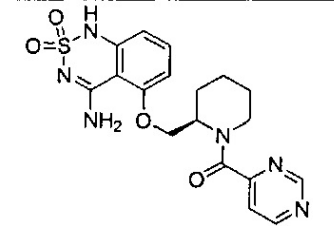
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-7	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3,4-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-8	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он</p>	381
A-9	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(циклопропил)метанон</p>	379
A-10	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он</p>	397
A-11	 <p>((S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон</p>	409

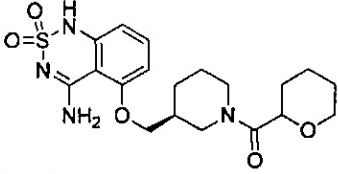
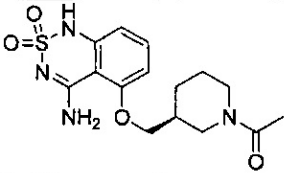
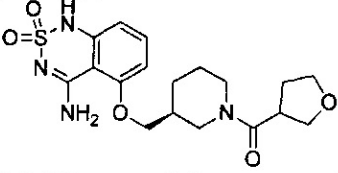
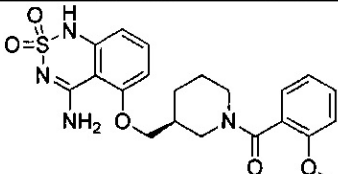
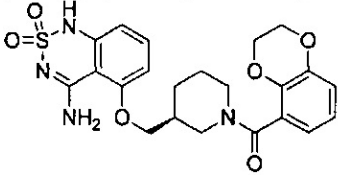
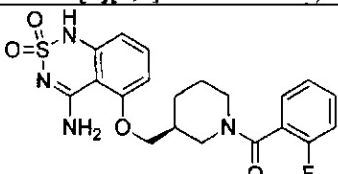
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-12	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он</p>	383
A-13	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон</p>	423
A-14	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанон</p>	369
A-15	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он</p>	397
A-16	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон</p>	383
A-17	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-(3-метоксифенил)метанон</p>	445

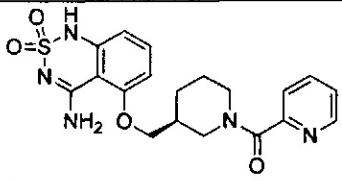
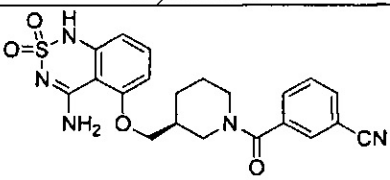
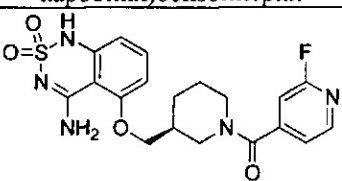
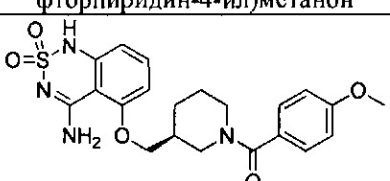

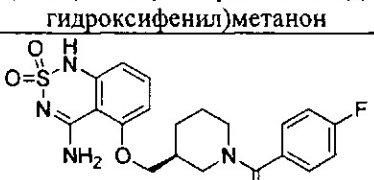
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-18	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон</p>	415
A-19	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-2-ил)метанон</p>	417
A-20	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-гидроксифенил)метанон</p>	431
A-21	 <p>(S)-4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)бензонитрил</p>	440
A-22	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-5-ил)метанон</p>	417
A-23	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)метанон</p>	473

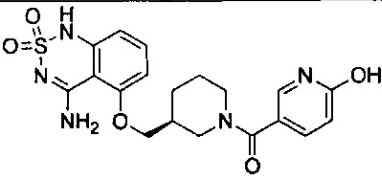
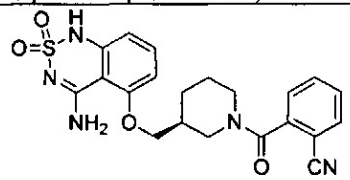
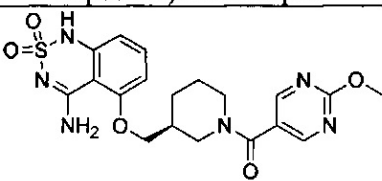
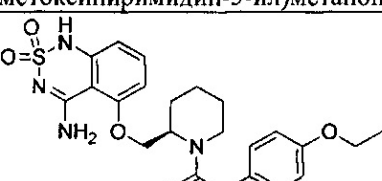
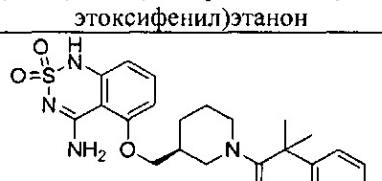
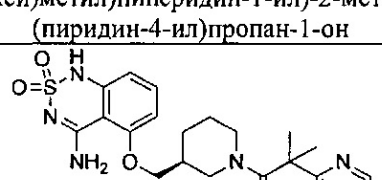
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-24	 <p>2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид</p>	396
A-25	 <p>2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(трет-бутил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	410
A-26	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид</p>	382
A-27	 <p>(S)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид</p>	382
A-28	 <p>3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-бутилпиперидин-1-карбоксамид</p>	410
A-29	 <p>3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(трет-бутил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	410

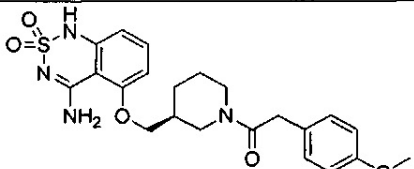
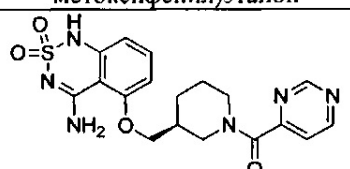
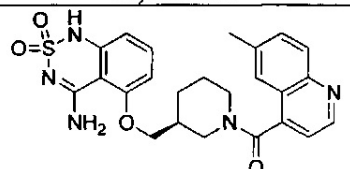
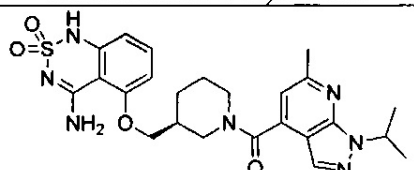
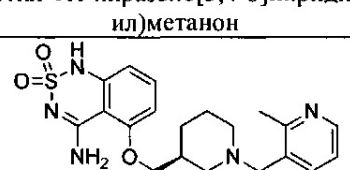
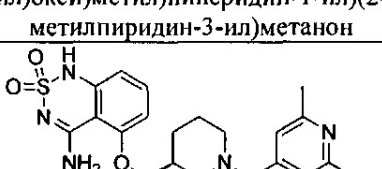
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-30	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-31	 <p>1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-32	 <p>(R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-33	 <p>(R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этанон</p>	353
A-34	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-фторпиридин-4-ил)метанон</p>	434

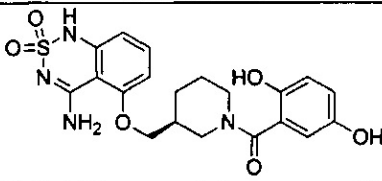
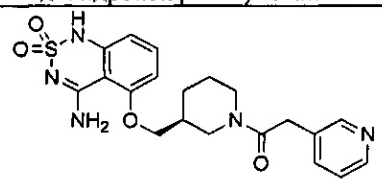
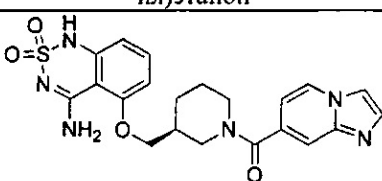
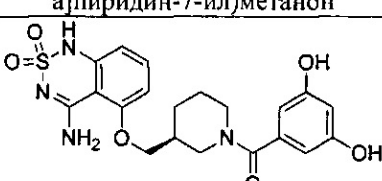

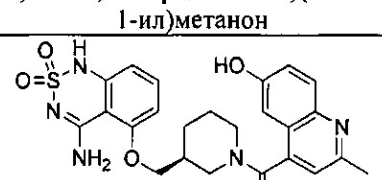
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-35	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-36	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	480
A-37	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(хинолин-4-ил)метанон</p>	466
A-38	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилпиридин-4-ил)метанон</p>	430
A-39	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(пиримидин-4-ил)метанон</p>	417

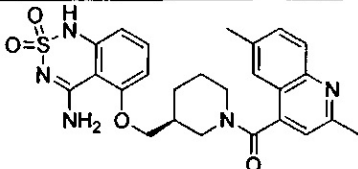
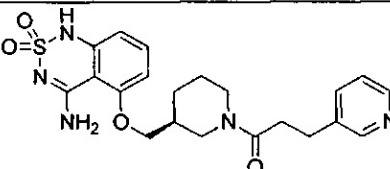
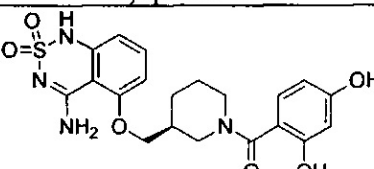
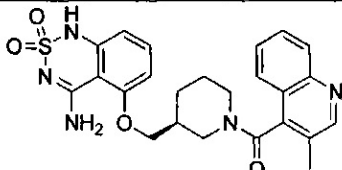
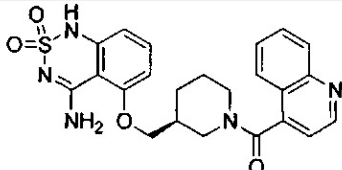
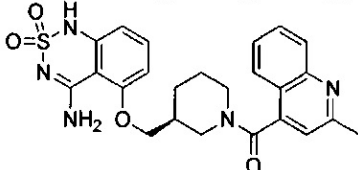
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-40	 <p>((S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанон</p>	423
A-41	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этанон</p>	353
A-42	 <p>((S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон</p>	409
A-43	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон</p>	445
A-44	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-5-ил)метанон</p>	473
A-45	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-фторфенил)метанон</p>	433

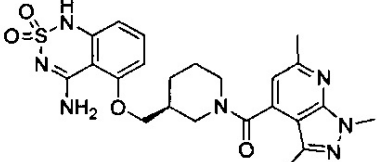
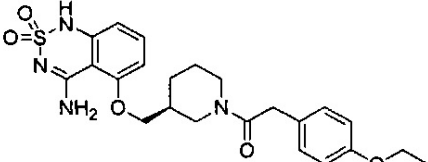
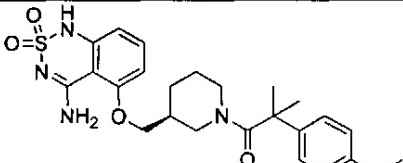
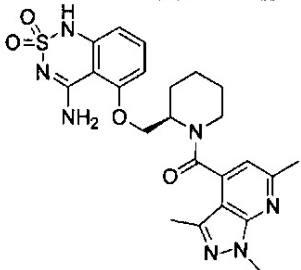
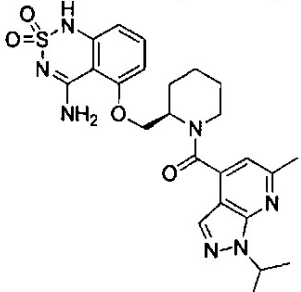
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-46	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанон</p>	416
A-47	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)бензонитрил</p>	440
A-48	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-фторпиридин-4-ил)метанон</p>	434
A-49	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон</p>	445
A-50	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-гидроксифенил)метанон</p>	431
A-51	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон</p>	433

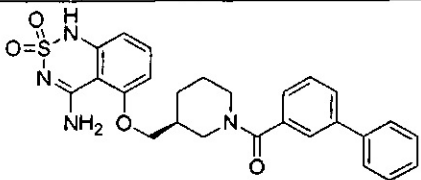
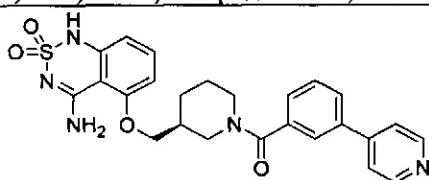
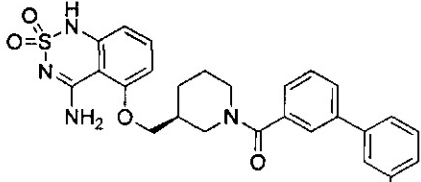
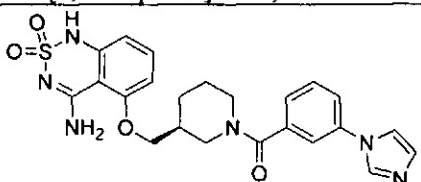
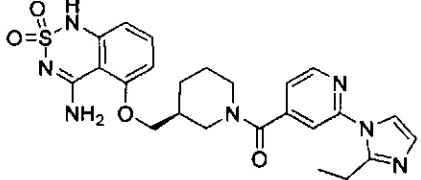
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-52	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метанон</p>	432
A-53	 <p>(S)-2-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)бензонитрил</p>	440
A-54	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанон</p>	447
A-55	 <p>(R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-этоксифенил)этанон</p>	473
A-56	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2-(пиридин-4-ил)пропан-1-он</p>	458
A-57	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропан-1-он</p>	458

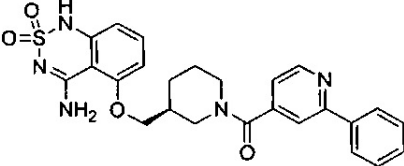
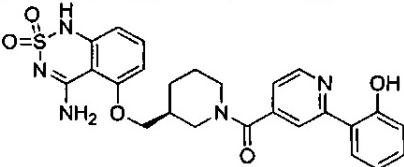
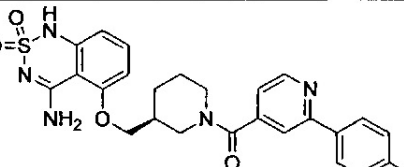
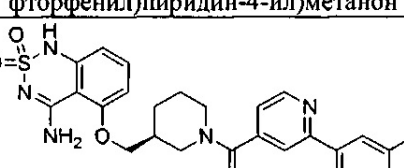
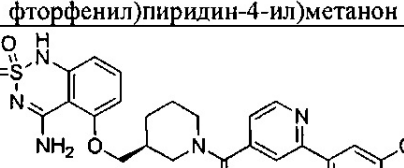
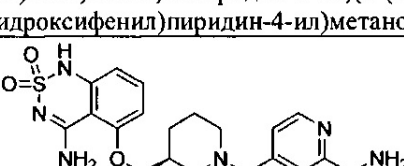
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-58	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)этанон</p>	459
A-59	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил-(пиримидин-4-ил)метанон</p>	417
A-60	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил-(6-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	480
A-61	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил-(1-изопропил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метанон</p>	512
A-62	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил-(2-метилпиридин-3-ил)метанон</p>	430
A-63	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил-(2-гидрокси-6-метилпиридин-4-ил)метанон</p>	446

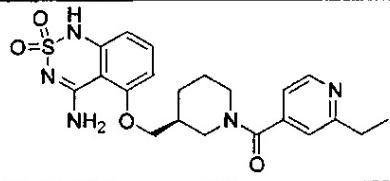
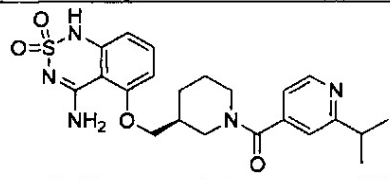
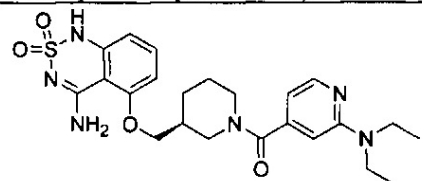
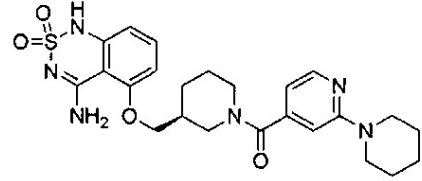
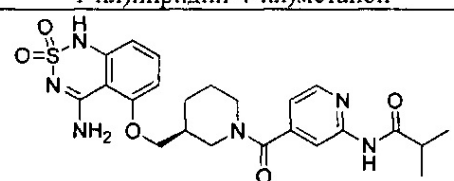
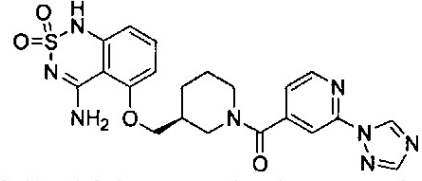
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-64	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-65	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон</p>	430
A-66	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанон</p>	455
A-67	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-68	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(изохинолин-1-ил)метанон</p>	466
A-69	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(6-гидрокси-2-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	496

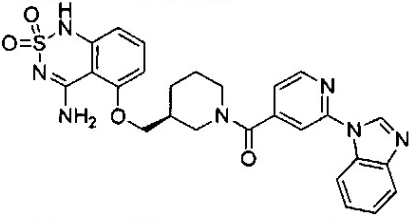
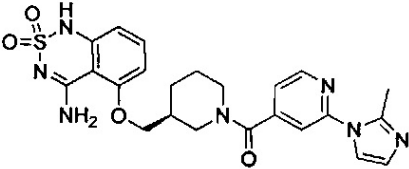
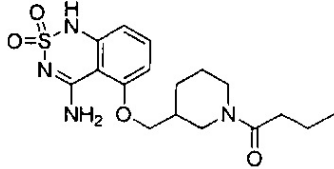
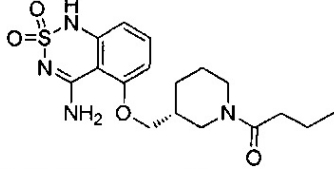
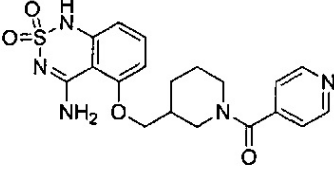
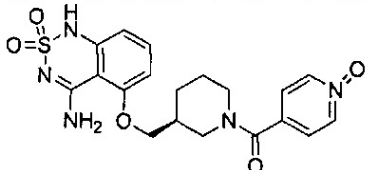
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-70	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2,6-диметилхинолин-4-ил)метанон</p>	494
A-71	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)пропан-1-он</p>	444
A-72	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2,4-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-73	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	480
A-74	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(хинолин-4-ил)метанон</p>	466
A-75	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	480

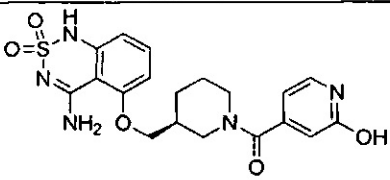
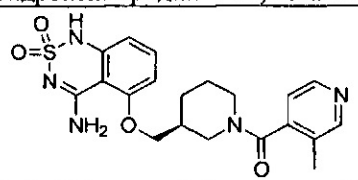
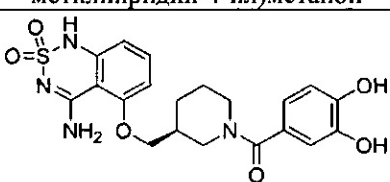
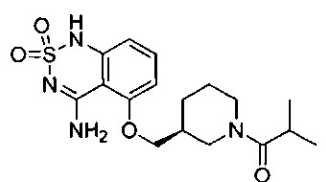
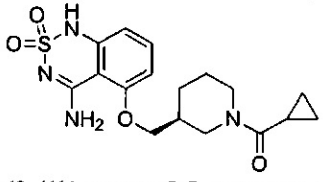
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-76	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1,3,6-триметил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метанон</p>	498
A-77	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-этоксифенил)этанон</p>	473
A-78	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-метилпропан-1-он</p>	487
A-79	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1,3,6-триметил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метанон</p>	498
A-80	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(1-изопропил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метанон</p>	512

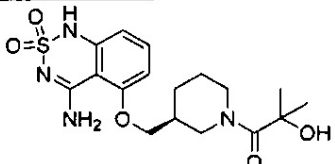
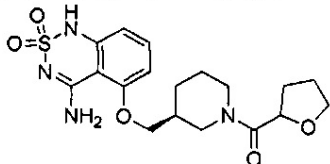
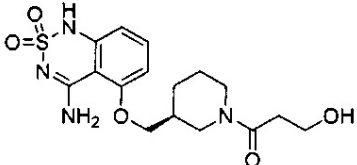
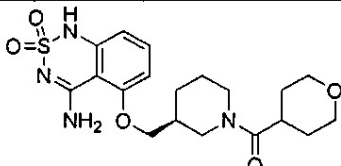
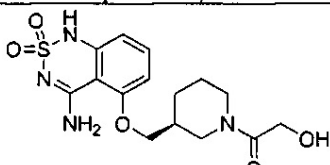
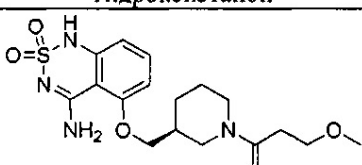
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-81	 <p>(S)-[1,1'-бифенил]-3-ил(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон</p>	491
A-82	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(3-(пиридин-4-ил)фенил)метанон</p>	492
A-83	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(3'-гидроксид-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанон</p>	507
A-84	 <p>(S)-(3-(1H-имидазол-1-ил)фенил)(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон</p>	481
A-85	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)метанон</p>	524

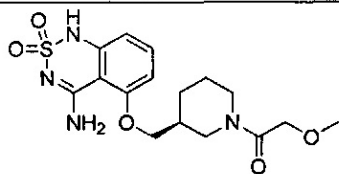
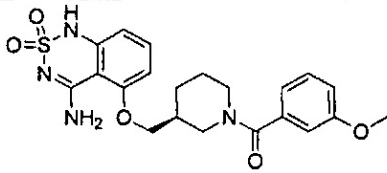
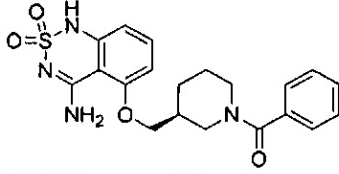
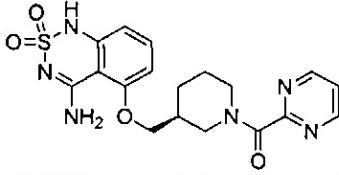
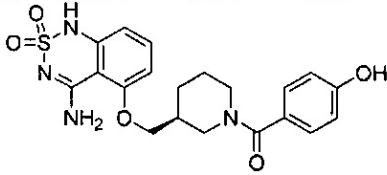
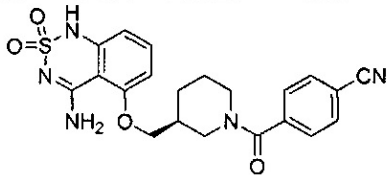
№ соединения	Соединение	MS (MH ⁺)
A-86	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-фенилпиридин-4-ил)метанон</p>	492
A-87	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(2-гидроксифенил)пиридин-4-ил)метанон</p>	508
A-88	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(4-фторфенил)пиридин-4-ил)метанон</p>	510
A-89	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(3-фторфенил)пиридин-4-ил)метанон</p>	510
A-90	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(3-гидроксифенил)пиридин-4-ил)метанон</p>	508
A-91	 <p>(S)-4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиколинамид</p>	459

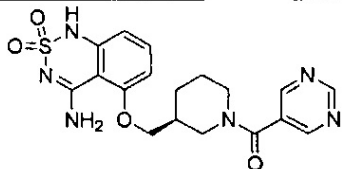
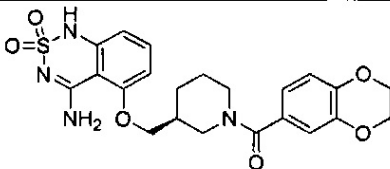
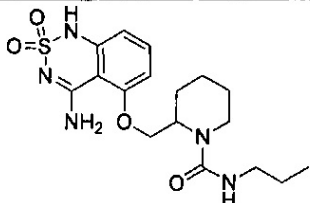
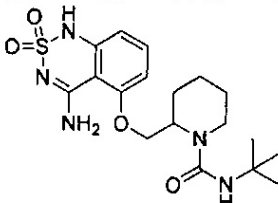
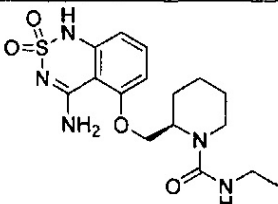
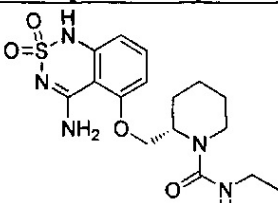
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-92	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-этилпиридин-4-ил)метанон</p>	444
A-93	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-изопропилпиридин-4-ил)метанон</p>	458
A-94	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-(диэтиламино)пиридин-4-ил)метанон</p>	487
A-95	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метанон</p>	499
A-96	 <p>(S)-N-(4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)изобутирамид</p>	501
A-97	 <p>(S)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-4-ил(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон</p>	483

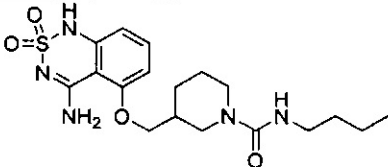
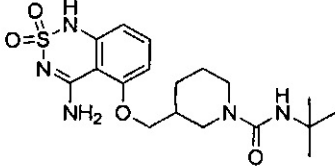
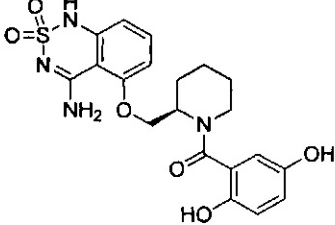
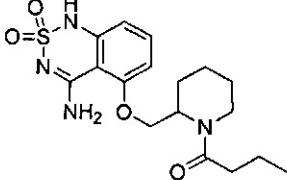
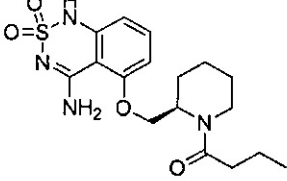
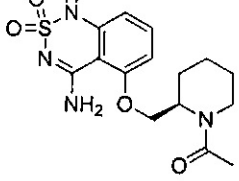
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-98	 <p>(S)-2-(2-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон)пиридин-4-ил)бензо[d]имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)метанон</p>	532
A-99	 <p>(S)-3-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)метанон</p>	496
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-100	 <p>1-(3-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-101	 <p>(R)-1-(3-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-102	 <p>3-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон</p>	416
A-103	 <p>(S)-4-(3-((4-((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-1-оксид</p>	432

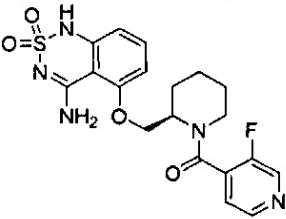
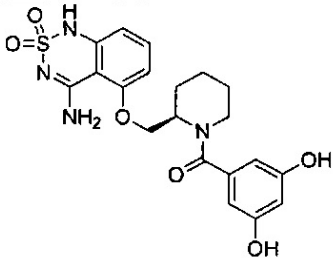
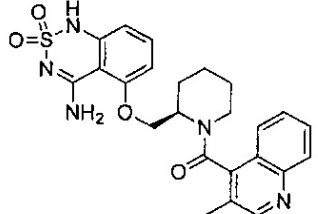
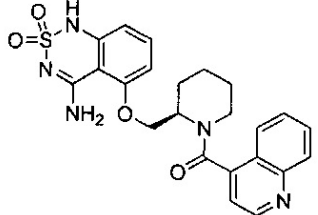
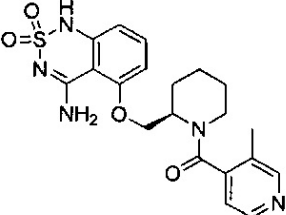
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-104	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2-гидроксипиридин-4-ил)метанон</p>	432
A-105	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилпиридин-4-ил)метанон</p>	430
A-106	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3,4-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-107	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он</p>	381
A-108	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(циклопропил)метанон</p>	379

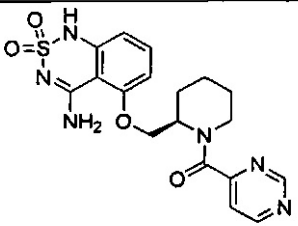
№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-109	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он</p>	397
A-110	 <p>((S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон</p>	409
A-111	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он</p>	383
A-112	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон</p>	423
A-113	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанон</p>	369
A-114	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он</p>	397

№ соединения	Соединение	MS (MH ⁺)
A-115	 <p>(S)-1-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон</p>	383
A-116	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>	445
A-117	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон</p>	415
A-118	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-2-ил)метанон</p>	417
A-119	 <p>(S)-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(4-гидроксифенил)метанон</p>	431
A-120	 <p>(S)-4-(3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбонил)бензонитрил</p>	440

№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-121	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-5-ил)метанол</p>	417
A-122	 <p>(S)-3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)метанол</p>	473
A-123	 <p>2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид</p>	396
A-124	 <p>2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(трет-бутил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	410
A-125	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид</p>	382
A-126	 <p>(S)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид</p>	382

№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-127	 <p>3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-бутилпиперидин-1-карбоксамид</p>	410
A-128	 <p>3-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)-N-(трет-бутил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	410
A-129	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(2,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-130	 <p>1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-131	 <p>(R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он</p>	381
A-132	 <p>(R)-1-(2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этанон</p>	353

№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-133	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-фторпиридин-4-ил)метанон</p>	434
A-134	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3,5-дигидроксифенил)метанон</p>	447
A-135	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилхинолин-4-ил)метанон</p>	480
A-136	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(хинолин-4-ил)метанон</p>	466
A-137	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[с][1,2,6]тиадиазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил(3-метилпиридин-4-ил)метанон</p>	430

№ соединения	Соединение	MS (MH+)
A-138	 <p>(R)-2-(((4-амино-2,2-диоксидо-1H-бензо[c][1,2,6]тиадазин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)(пиримидин-4-ил)метанон</p>	417

Биологические тесты

Соединения по настоящему изобретению были протестированы и продемонстрировали активность в отношении усиления сладкого вкуса. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению продемонстрировали активацию рецептора T1R2/T1R3 и увеличение активации рецептора T1R2/T1R3, а также активность в отношении усиления сладкого вкуса по отношению к подсластителю, такому как фруктоза. Соединения Q1, J2, K2, L2, B1 и F3, описанные в эксперименте 1 и эксперименте 2 ниже для тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, являются соединениями, выбранными из соединений, описанных на протяжении данного документа, включая примеры и соединения, перечисленные в таблице А.

Эксперимент 1: измерение сладкого вкуса и аромата и усиления сладкого вкуса и аромата с помощью группы людей с проведением теста по методу парных сравнений

Тестовые образцы, содержащие экспериментальные соединения, представляли попарно членам группы и просили их определить, какой из образцов более сладкий. Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали усиление сладкого вкуса и аромата в среде с широким диапазоном значений pH, с помощью эксперимента получили результаты для образцов, тестируемых при pH приблизительно 2,8 или 7,1. В каждом тесте участвовала группа из 10-16 или более членов. Субъекты воздерживались от еды или питья (кроме воды) в течение по меньшей мере 1 часа перед тестом. Субъекты полоскали рот водой несколько раз, чтобы очистить его.

Тесты в отношении вкуса проводили с сахарозой или HFCS в качестве подсластителя в присутствии соединения или при его отсутствии. Получали 0,2% основной раствор соединения в воде с бикарбонатом натрия, а затем данный основной раствор разбавляли в конечном образце для достижения целевой конечной концентрации соединения. Для образца, оцениваемого при pH 2,8, pH раствора снижали до приблизительно pH 2,8 с помощью лимонной кислоты. Образцы для тестирования вкуса также получали в слабом буфере на основе фосфата натрия (pH 7,1; "LSB") без сахарозы или HFCS для оценки вкуса соединения самого по себе. Слабый буфер на основе фосфата натрия состоял из 0,3 mM KCl, 0,5 mM Na₂HPO₄ и 0,175 mM KH₂PO₄. Объем образцов обычно составлял 20 мл.

В одном тесте по методу парных сравнений члену группы представляли два различных образца и просили указать более сладкий образец. Образцы в тесте по методу парных сравнений представляли в случайном, уравновешенном порядке. У членов группы была пауза до 1 минуты между тестами в отношении вкуса для того, чтобы очистить рот от любых вкусов.

Таблицы биномиальных вероятностей использовали для определения вероятности правильного числа ответов, наблюдавшихся в каждом тесте, при альфа = 0,05.

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением Q1 приведены ниже. В таблице 1-а указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +21 мкМ соединения Q1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 7,1. В таблице 1-б указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +7,8 мкМ соединения Q1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 2,8. В таблице 2-а указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +26,3 мкМ соединения Q1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 7,1. В таблице 2-б указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +7,8 мкМ соединения Q1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 2,8. В таблице 3 указывается, что 26,3 мкМ соединения Q1 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 1-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =30 (15 членов группы x 2 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
12% сахарозы	18
6% сахарозы + 21 мкМ соединения Q1	12
Всего	30
12% сахарозы (p-значение)	0,362

Таблица 1-б. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =42 (14 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
12% сахарозы	24
6% сахарозы + 7,9 мкМ соединения Q1	18
Всего	42
12% сахарозы (p-значение)	0,441

Таблица 2-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =30 (15 членов группы x 2 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	16
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 26,3 мкМ соединения Q1	14
Всего	30
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,856

Таблица 2-б. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =42 (14 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	21
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 7,8 мкМ соединения Q1	21
Всего	42
8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,878

Таблица 3. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 26 (13 членов группы x 2 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	14
LSB + 26,3 мкМ соединения Q1	12
Всего	26
1% сахарозы (p-значение)	0,845

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением J2 приведены ниже. В таблице 4-а указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +12,7 мкМ соединения J2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 7,1. В таблице 4-б указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +12,7 мкМ соединения J2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 2,8. В таблице 5-а указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +20,4 мкМ соединения J2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 7,1. В таблице 5-б

указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +12,7 мкМ соединения J2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 2,8. В таблице 6 указывается, что 20,4 мкМ соединения J2 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 4-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =51 (17 членов группы x 3 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
12% сахарозы	28
6% сахарозы + 12,7 мкМ соединения J2	23
Всего	51
12% сахарозы (p-значение)	0,575

Таблица 4-б. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =45 (15 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
12% сахарозы	20
6% сахарозы + 12,7 мкМ соединения J2	25
Всего	45
12% сахарозы (p-значение)	0,551

Таблица 5-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =39 (13 членов группы x 3 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	21
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 20,4 мкМ соединения J2	18
Всего	39
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,749

Таблица 5-в. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =45 (13 членов группы x 3 повтора). рН 2,8

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	26
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 12,7 мкМ соединения J2	19
Всего	45
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (р-значение)	0,391

Таблица 6. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 26 (13 членов группы x 2 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	14
LSB + 20,4 мкМ соединения J2	12
Всего	26
1% сахарозы (р-значение)	0,845

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением K2 приведены ниже. В таблице 7-а указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +12,7 мкМ соединения K2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при рН 7,1. В таблице 7-в указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +12,7 мкМ соединения K2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при рН 2,8. В таблице 8-а указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +12,7 мкМ соединения K2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при рН 7,1. В таблице 8-в указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +12,7 мкМ соединения K2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при рН 2,8. В таблице 9 указывается, что 12,7 мкМ соединения K2 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 7-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =36 (12 членов группы x 3 повтора). рН 7,1

Образцы	Всего
11% сахарозы	20
6% сахарозы + 12,7 мкМ соединения K2	16
Всего	36
11% сахарозы (р-значение)	0,681

Таблица 7-б. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =36 (18 членов группы x 2 повтора). рН 2,8

Образцы	Всего
12% сахарозы	21
6% сахарозы + 7,6 мкМ соединения K2	15
Всего	36
12% сахарозы (р-значение)	0,405

Таблица 8-а. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =33 (11 членов группы x 3 повтора). рН 7,1

Образцы	Всего
8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	17
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 12,7 мкМ соединения K2	16
Всего	33
8% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (р-значение)	>0,860

Таблица 8-в. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =51 (17 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	25
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 12,7 мкМ соединения K2	26
Всего	51
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	1,00

Таблица 9. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 51 (17 членов группы x 2 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	29
LSB + 12,7 мкМ соединения K2	22
Всего	51
1% сахарозы (p-значение)	0,401

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением L2 приведены ниже. В таблице 10 указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +12,7 мкМ соединения L2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 7,1. В таблице 11 указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +12,7 мкМ соединения L2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 2,8. В таблице 12 указывается, что 12,7 мкМ соединения L2 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 10. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =42 (14 членов группы x 3 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
12% сахарозы	19
6% сахарозы + 12,7 мкМ	23

соединения L2	
Всего	42
12% сахарозы (p-значение)	0,644

Таблица 11. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 36 (12 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	16
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 12,7 мкМ соединения L2	20
Всего	36
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,681

Таблица 12. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 36 (12 членов группы x 3 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	19
LSB + 12,7 мкМ соединения L2	17
Всего	36
1% сахарозы (p-значение)	0,868

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением В1 приведены ниже. В таблице 13 указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +11,9 мкМ соединения В1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 12% сахарозы при pH 7,1. В таблице 14 указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +11,9 мкМ соединения В1 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 2,8. В таблице 12 указывается, что 11,9 мкМ соединения В1 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 13. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =34 (17 членов группы x 2 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
12% сахарозы	19
6% сахарозы + 11,9 мкМ соединения В1	15
Всего	34
12% сахарозы (p-значение)	0,608

Таблица 14. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 34 (17 членов группы x 2 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	20
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 11,9 мкМ соединения В1	14
Всего	34
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,392

Таблица 15. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 45 (15 членов группы x 3 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	19
LSB + 11,9 мкМ соединения В1	26
Всего	45
1% сахарозы (p-значение)	0,371

Результаты тестов в отношении вкуса, проведенных среди людей, с соединением F3 приведены ниже. В таблице 16 указывается, что члены группы ощущали 6% сахарозы +9,2 мкМ соединения F3 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 10% сахарозы при pH 7,1. В таблице 17 указывается, что члены группы ощущали 6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы +9,2 мкМ соединения F3 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора с 9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы при pH 2,8. В таблице 18 указывается, что 9,2 мкМ соединения F3 самого по себе такие же сладкие, как и 1% раствор сахарозы.

Таблица 16. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n =33 (11 членов группы x 3 повтора). pH 7,1

Образцы	Всего
10% сахарозы	16
6% сахарозы + 9,2 мкМ соединения F3	17
Всего	33
10% сахарозы (p-значение)	>0,728

Таблица 17. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 51 (17 членов группы x 3 повтора). pH 2,8

Образцы	Всего
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы	28
6% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы + 9,2 мкМ соединения F3	23
Всего	51
9% кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы (p-значение)	0,576

Таблица 18. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 30 (15 членов группы x 2 повтора)

Образцы	Всего
1% сахарозы	16
LSB + 9,2 мкМ соединения F3	14
Всего	30
1% сахарозы (p-значение)	0,856

Эксперимент 2: измерение сладкого вкуса и аромата и усиления сладкого вкуса и аромата в прототипах продуктов с помощью группы людей

Эксп. 2-1: усиление эффекта сахарозы соединением K2 в холодном кофе

Все образцы получали в составе холодного кофе, состоящем из заварного кофе, 2% молока, сахарозы и воды. Образцы получали с использованием 0,2% основного раствора соединения при помощи 0,2% бикарбоната натрия и воды. Тестовые образцы представляли попарно членам группы и просили их определить, какой из образцов более сладкий.

В одном тесте по методу парных сравнений члену группы представляли два различных образца и просили указать более сладкий образец. Образцы в тесте по методу парных сравнений представляли в случайном, уравновешенном порядке. У членов группы была пауза до 1 минуты между тестами в отношении вкуса для того, чтобы очистить рот от любых вкусов.

Таблицы биномиальных вероятностей использовали для определения вероятности правильного числа ответов, наблюдавшихся в каждом тесте, при альфа = 0,05.

В таблице 19 указывается, что члены группы ощущали холодный кофе с 4% сахарозы +7,6 мкМ соединения K2 как не отличающиеся значительно по сладости от раствора холодного кофе с 8% сахарозы.

Таблица 19. Образец, выбранный как более сладкий членами группы, n = 33 (11 членов группы x 3 повтора)

Образцы	Всего
8% сахарозы	16
4% сахарозы + 7,6 мкМ соединения K2	17
Всего	30
8% сахарозы (p-значение)	>0,728

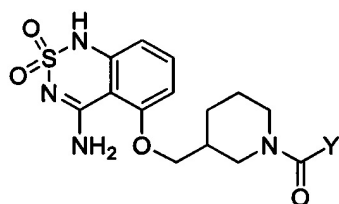
Все публикации и патентные заявки включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была определенно и отдельно включена посредством ссылки.

Вышеизложенное подробное описание было приведено для только для ясности понимания и его не следует понимать как источник ненужных ограничений, так как модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники. Это не является признанием того, что любая информация, представленная в данном документе, относится к известному уровню техники или имеет отношение к заявляемым в настоящее время изобретениям, или что любая публикация, прямо или косвенно упоминаемая, относится к известному уровню техники.

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе, включая лучший способ осуществления настоящего изобретения, известный авторам настоящего изобретения. Отклонения от данных предпочтительных вариантов осуществления могут стать очевидны специалистам в данной области техники при чтении вышеизложенного описания. Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области техники будут применять такие отклонения должным образом, и авторы настоящего изобретения предполагают, что настоящее изобретение будут осуществлять на практике иным образом, чем конкретно описано в данном документе. Таким образом, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты заявляемого объекта, приведенные в формуле изобретения, прилагающейся к данному документу, в рамках соответствующего закона. Кроме того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех их возможных отклонениях охвачена настоящим изобретением, если иное не указано в данном документе или иным образом не следует явно из контекста.

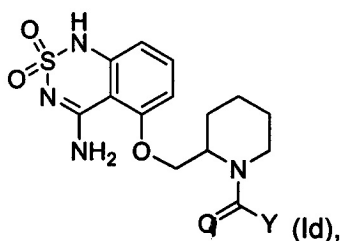
(57) Формула изобретения

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой (Ib) или формулой (Id):



(Ib), или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат,

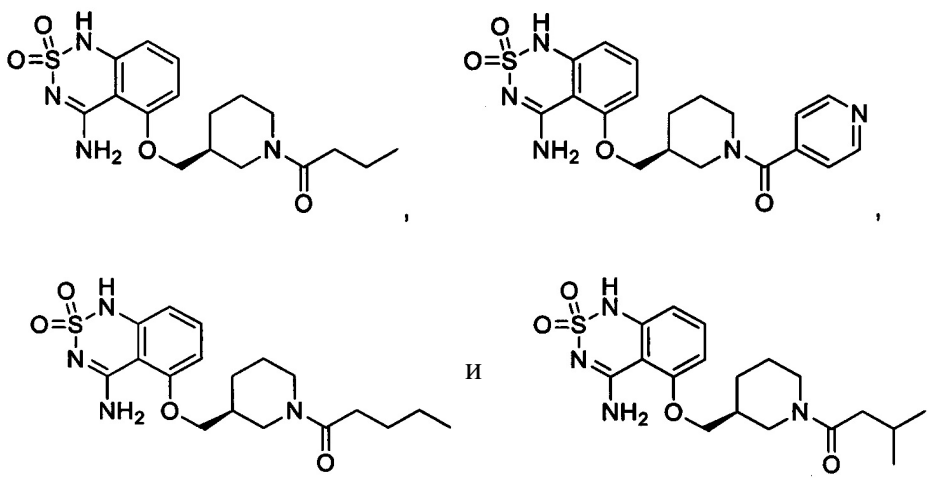
или



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат; где

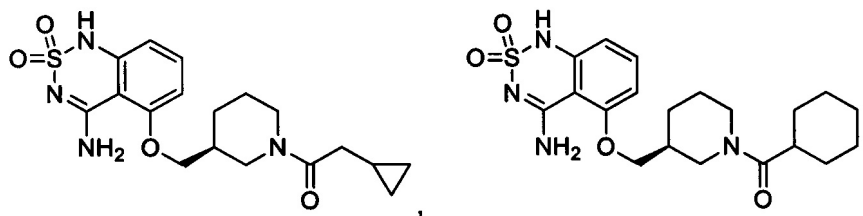
Y представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный C₁₋₄алкил, C₃₋₆карбоциклил, 5-6-членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 атома O, фенил, замещенный фенил, бифенил, замещенный бифенил, (метил)циклопропан, 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, замещенный 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, (фенил)C₁₋₃алкил, замещенный бензил, замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, (пиридинил)C₁₋₄алкил или замещенный (пиридинил)C₁₋₄алкил, где заместители групп, которые указаны как замещенные, выбраны из группы, состоящей из -R^a, галогена, -OR^b, -NR^cR^c, -CN, -C(O)NR^cR^c и -NR^bC(O)R^b, где R^a выбран из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, 6-членного циклогетероалкила, содержащего 1 атом N, арилалкила, 5-9-членного гетероарила, содержащего 1-3 атома N, и фенила, необязательно замещенного гидроксидом или фтором; где каждый R^b независимо представляет собой водород или R^a; и каждый R^c независимо представляет собой R^b.

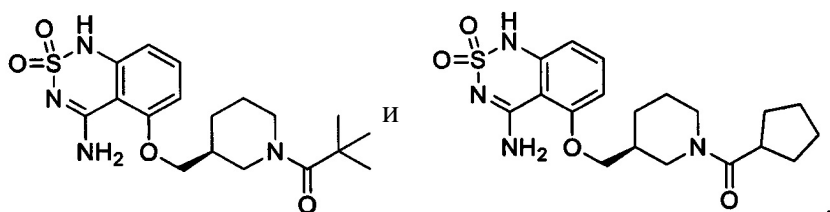
2. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



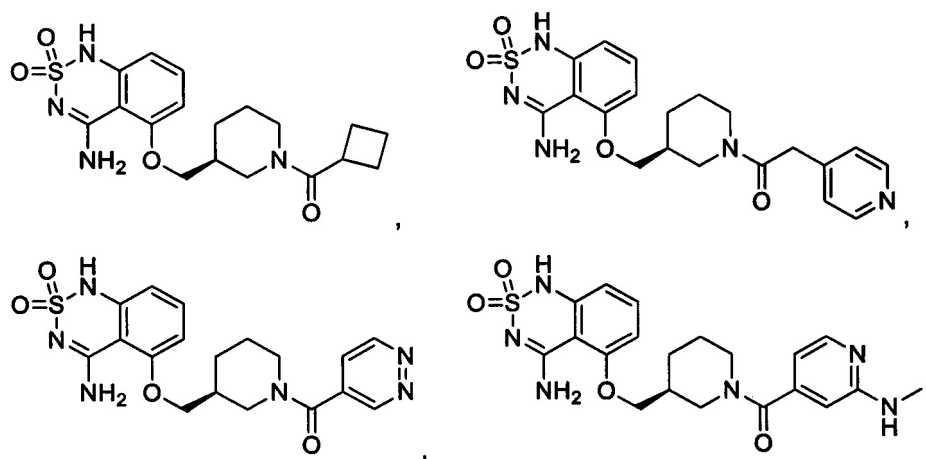
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

3. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

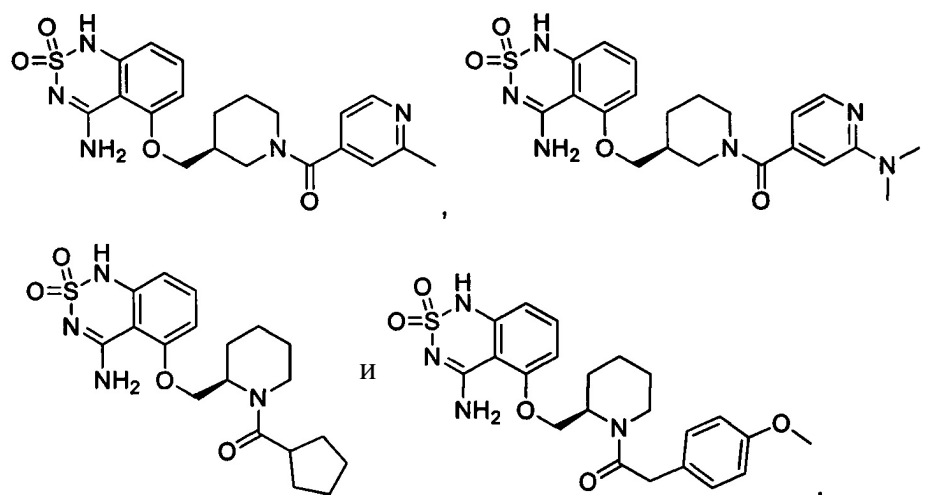




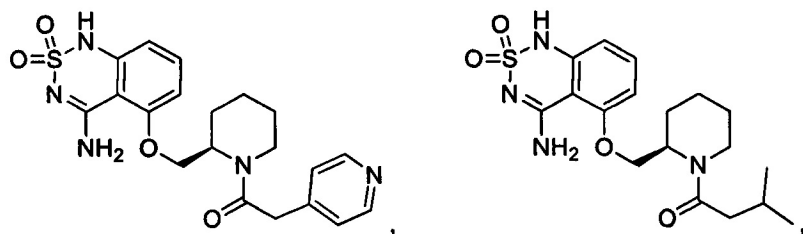
4. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

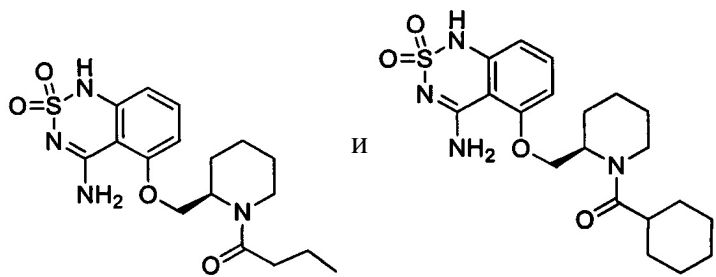


5. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



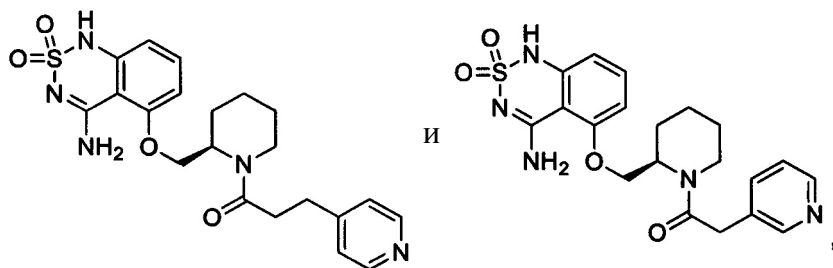
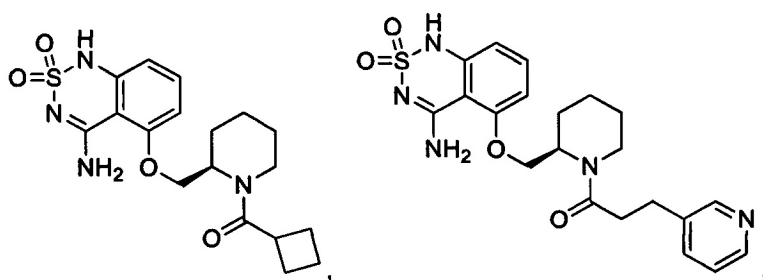
6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





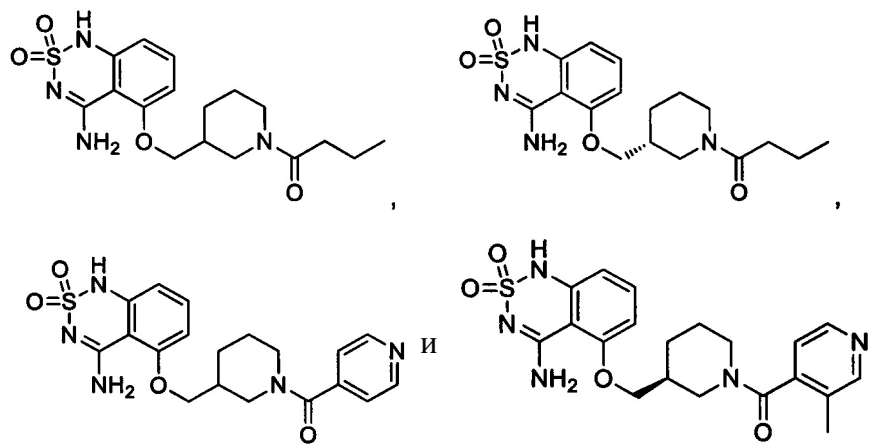
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

7. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



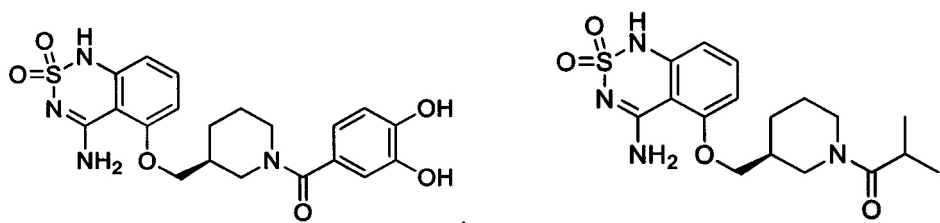
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

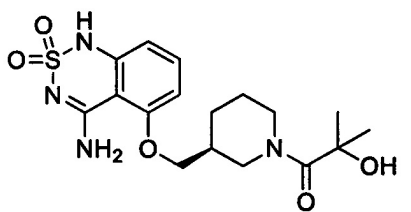
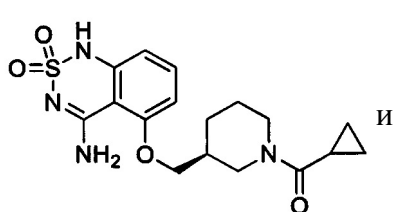
8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

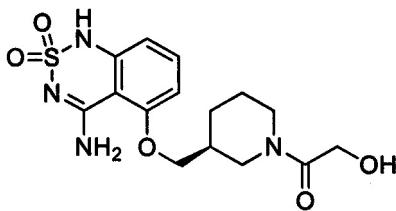
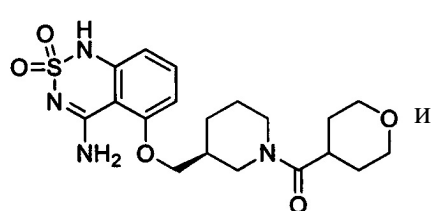
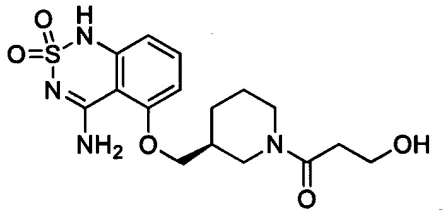
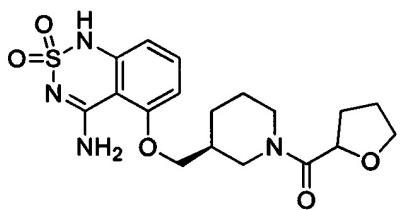
9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





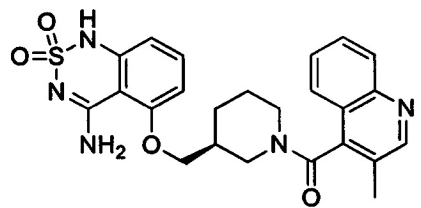
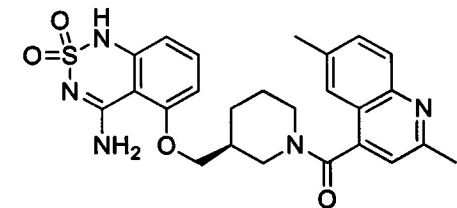
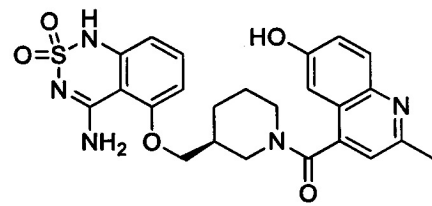
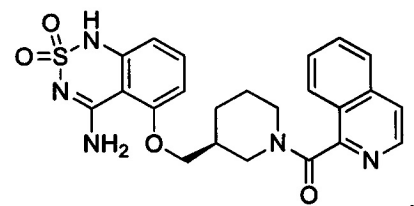
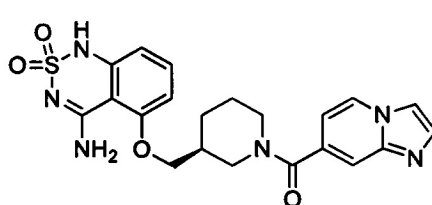
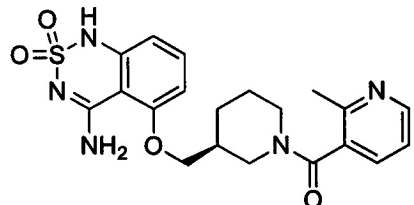
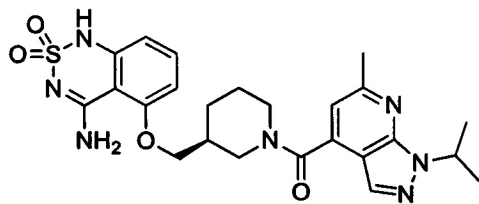
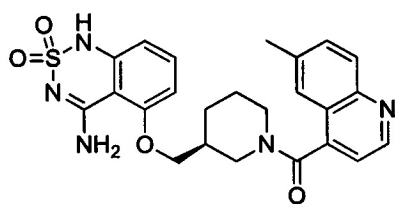
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

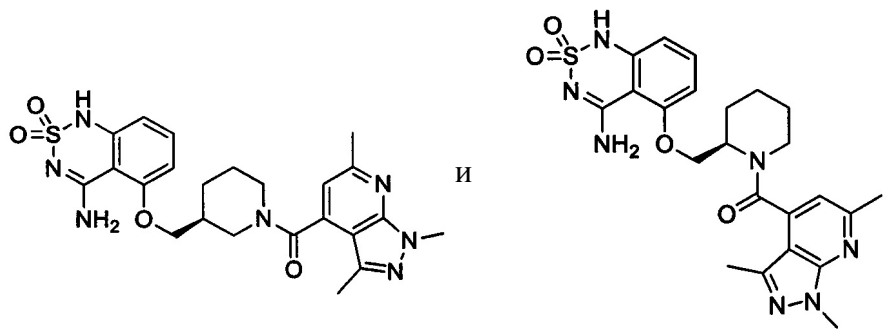
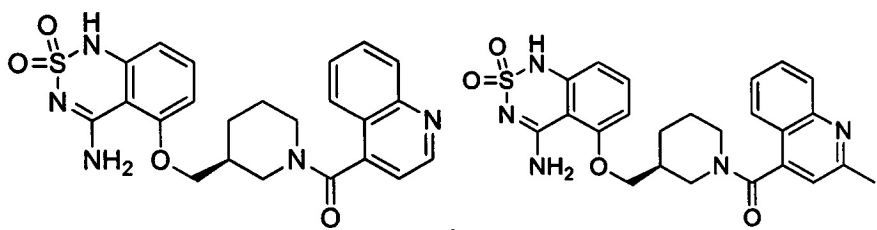
10. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

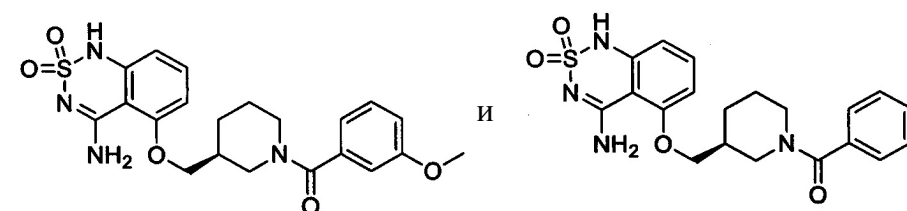
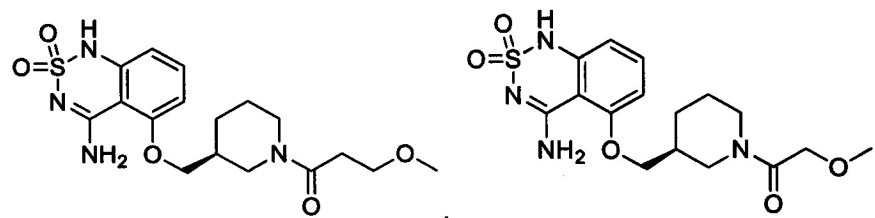
11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





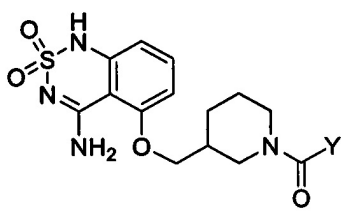
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

12. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

13. Соединение по п. 1, которое представлено структурной формулой (Ib):



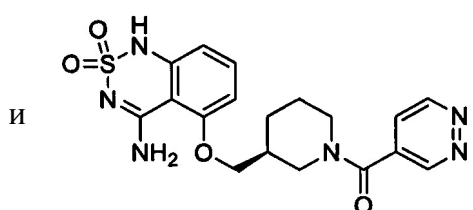
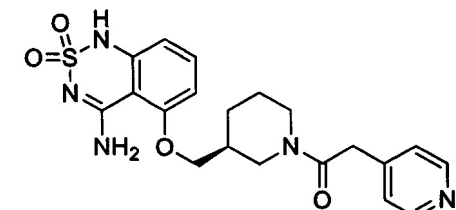
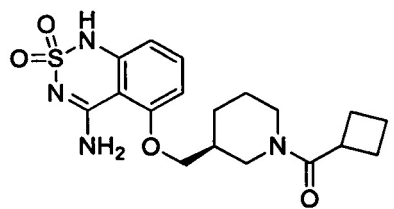
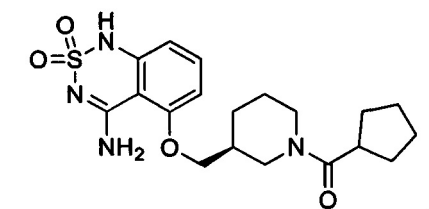
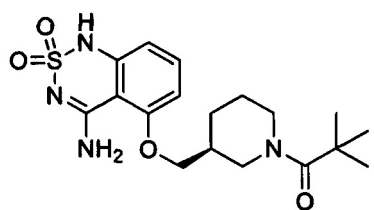
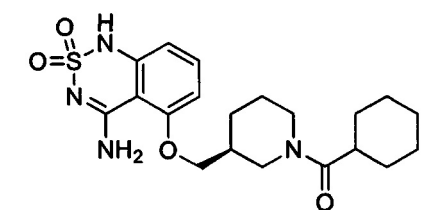
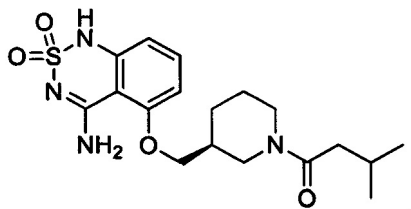
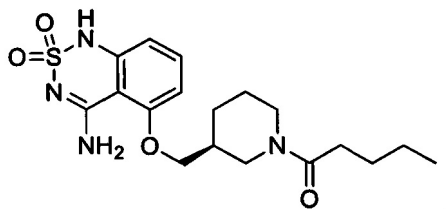
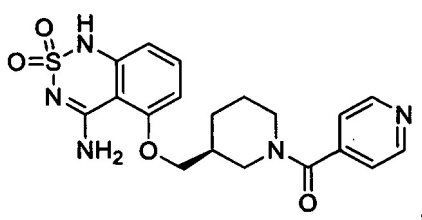
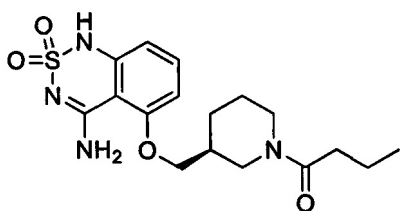
или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат,

(Ib),

где

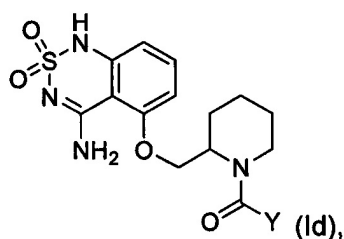
40 Y представляет собой C₁₋₄алкил, C₃₋₆карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома O, фенил, 6-10 членный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, (фенил) C₁₋₃алкил или (пиридирил) C₁₋₄алкил.

14. Соединение по п. 13, выбранное из группы, состоящей из



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

15. Соединение по п. 1, которое представлено структурной формулой (Id):

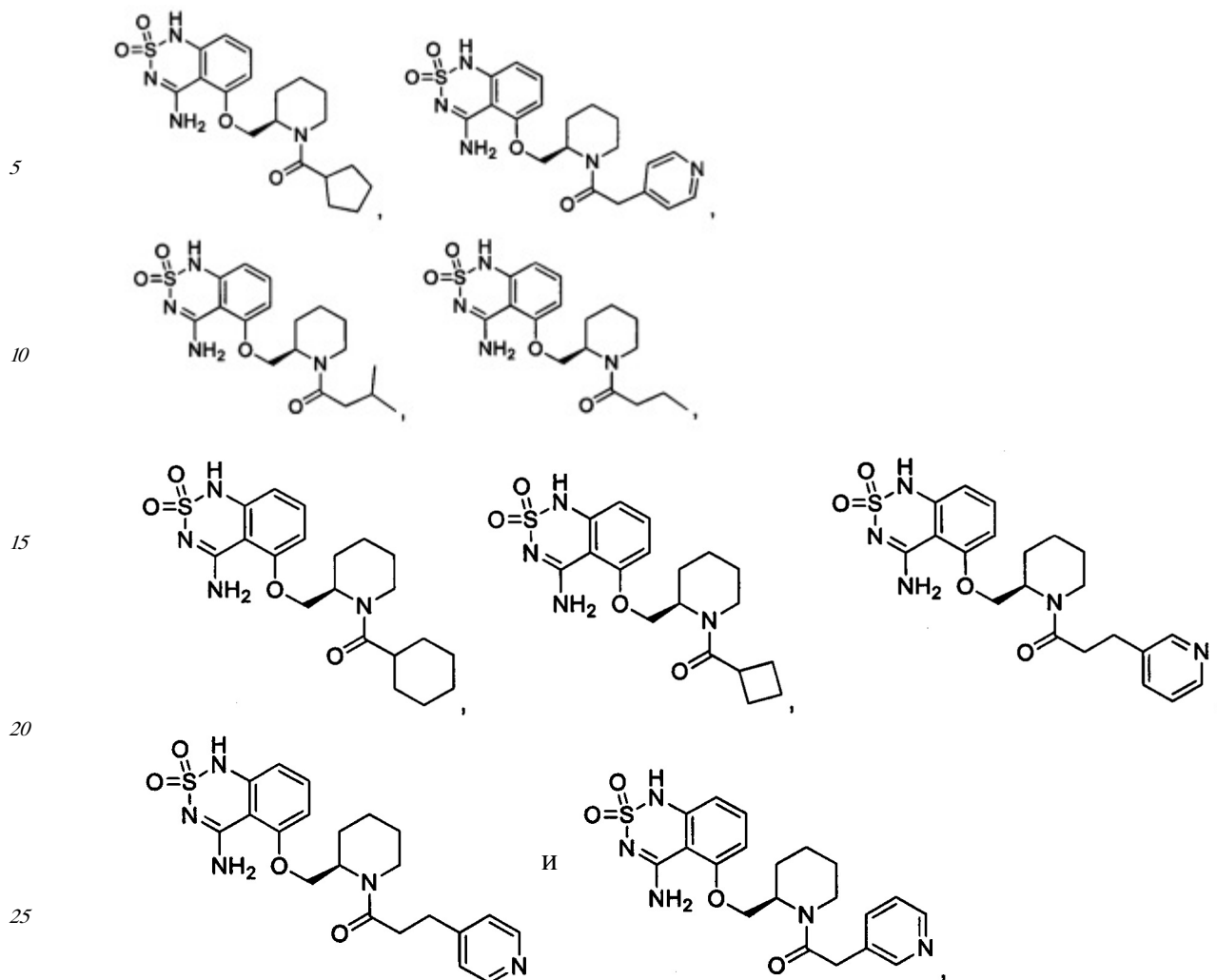


или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат,

где

Y представляет собой C₁₋₄алкил, C₃₋₆карбоцикл, 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома O, фенил, 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, (фенил) C₁₋₃алкил или (пиридирил) C₁₋₄алкил.

16. Соединение по п. 15, выбранное из группы, состоящей из



или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

17. Соединение по п. 1, где Y представляет собой C_{1-4} алкил или замещенный C_{1-4} алкил.

18. Соединение по п. 1, где Y представляет собой трех - шестичленный карбоцикл или пяти - шестичленный гетероцикл, содержащий 1 атом O.

19. Соединение по п. 1, где Y представляет собой фенил, замещенный фенил, шести - десятичный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, или замещенный шести - десятичный гетероарил, содержащий 1-3 атома N.

20. Соединение по п. 1, где Y представляет собой (фенил) C_{1-3} алкил или замещенный бензил.

21. Соединение по п. 1, где Y представляет собой (пиридирил) C_{1-4} алкил или замещенный (пиридирил) C_{1-4} алкил.

22. Соединение по п. 1, где Y представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный C_{1-4} алкил, пяти- или шестичленный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, замещенный пяти- или шестичленный гетероарил, содержащий 1-3 атома N, (пиридирил) C_{1-4} алкил или замещенный (пиридирил) C_{1-4} алкил.

23. Соединение по п. 22, где гетероарил представляет собой пиррол, пиридин, пиримидин, пиридазин или пиазин, каждый из которых является необязательно замещенным.

24. Соединение по п. 1, где Y представляет собой C₁₋₄алкил.

25. Соединение по п. 1, где Y представляет собой трех - шестичленный циклоалкил или пяти - шестичленный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома O.

26. Соединение по п. 25, где Y представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил; или Y представляет собой тетрагидрофуран или тетрагидропиран.

27. Соединение по п. 1, где Y представляет собой фенил или замещенный фенил.

28. Соединение по п. 1, где Y представляет собой необязательно замещенный пяти- или шестичленный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 атома N.

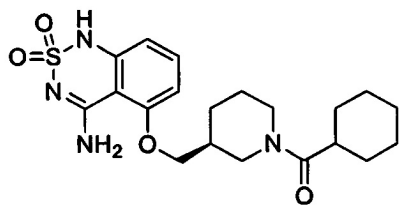
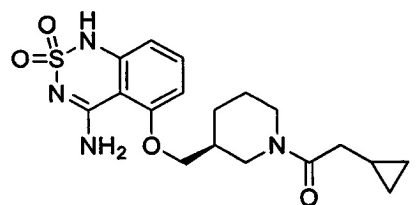
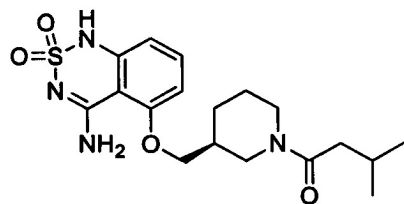
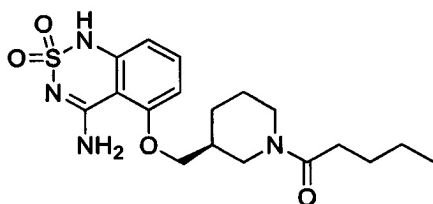
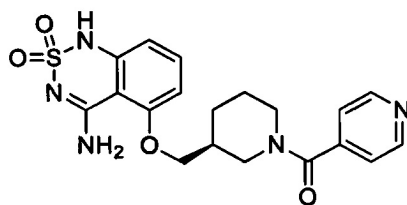
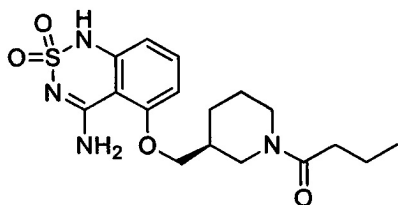
29. Соединение по п. 1, где Y выбран из группы, состоящей из пиррола, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиазина, хинолина, имидазопиридина и пиазолопиридина, каждый из которых является необязательно замещенным.

30. Соединение по п. 1, где Y представляет собой -CH₂-фенил или -C(CH₃)₂-фенил.

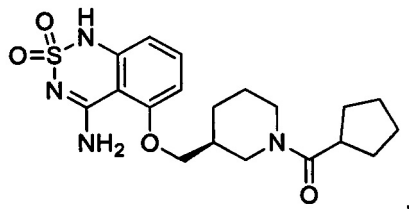
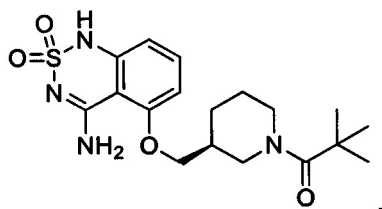
31. Соединение по п. 1, где Y представляет собой -CH₂-пиридирил или -C(CH₃)₂-пиридирил.

32. Соединение по п. 31, где Y представляет собой -CH₂-пиридирил.

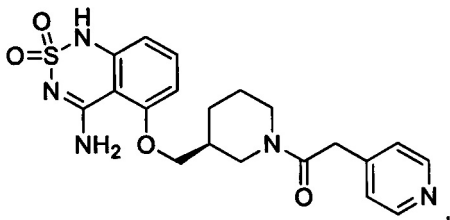
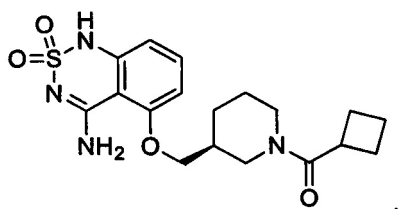
33. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



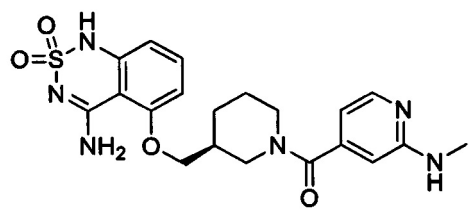
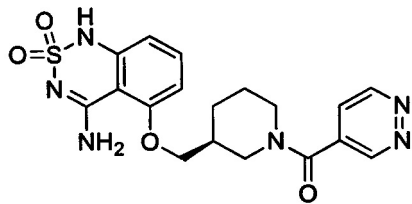
5



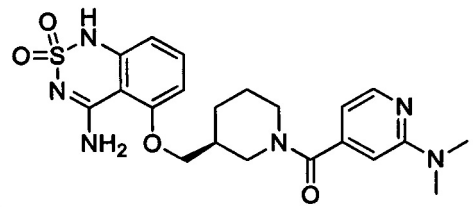
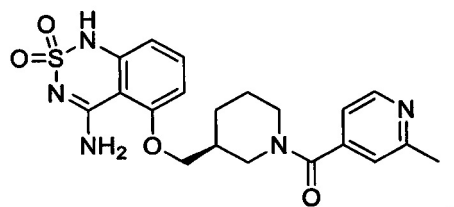
10



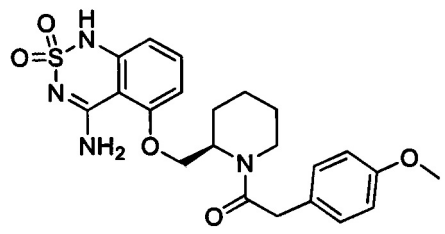
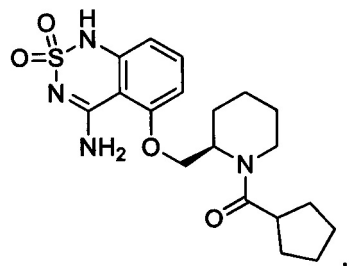
15



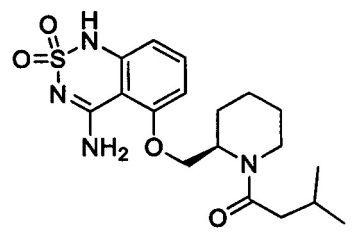
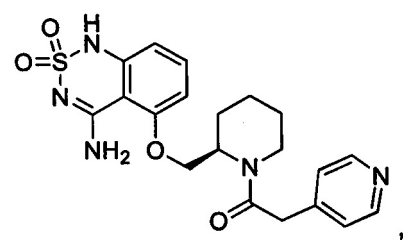
20



25



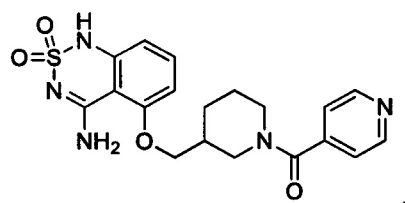
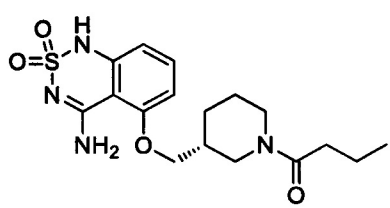
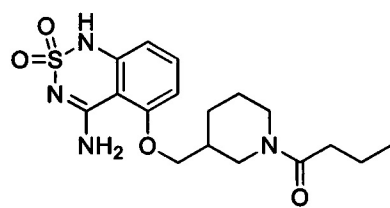
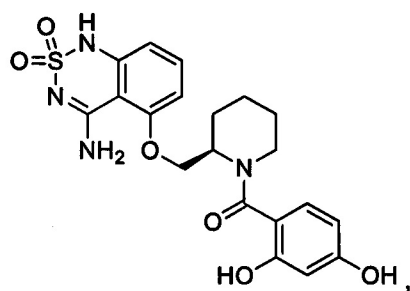
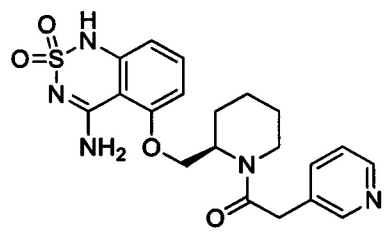
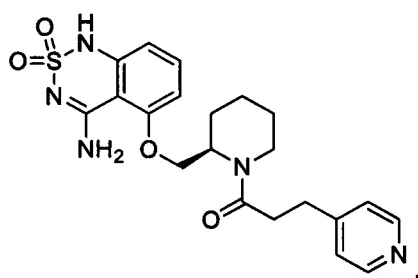
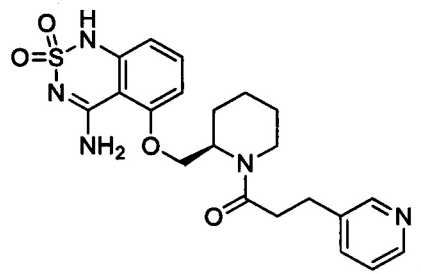
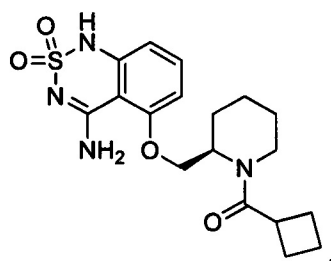
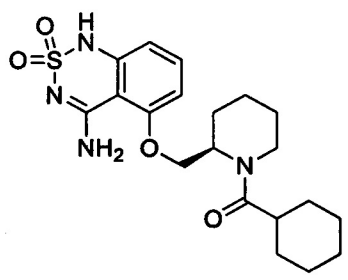
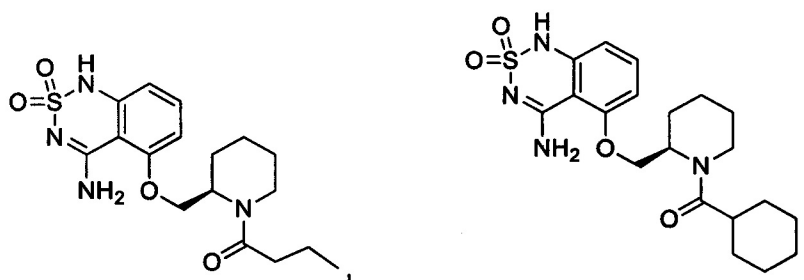
30



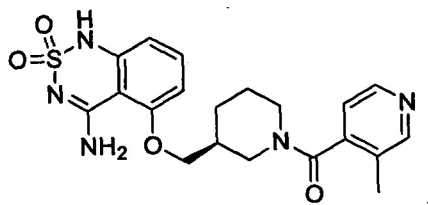
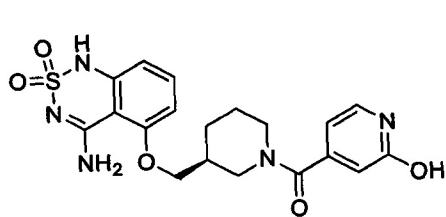
35

40

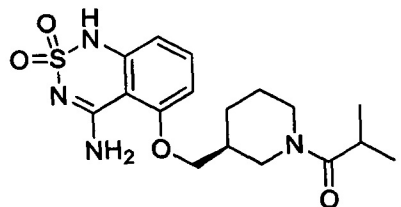
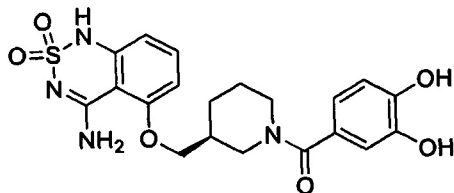
45



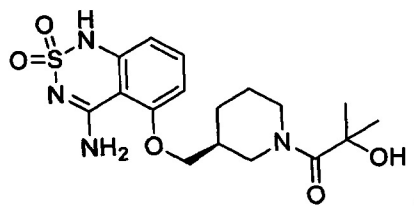
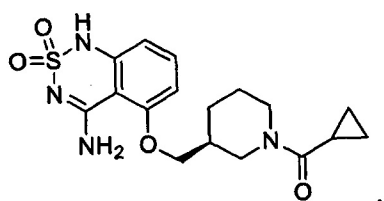
5



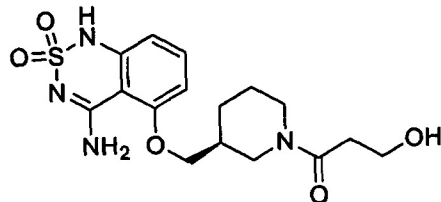
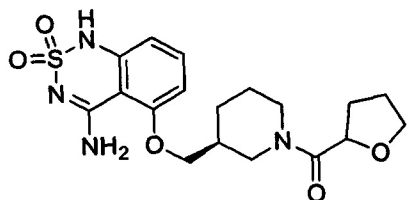
10



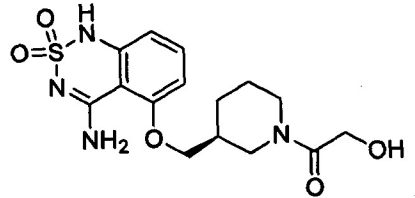
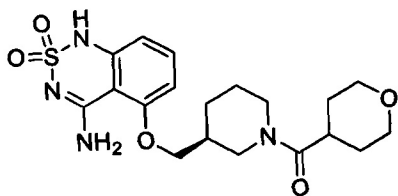
15



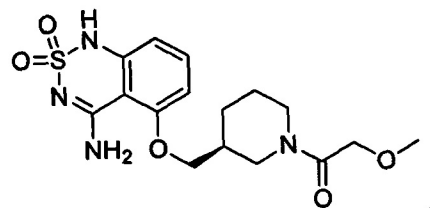
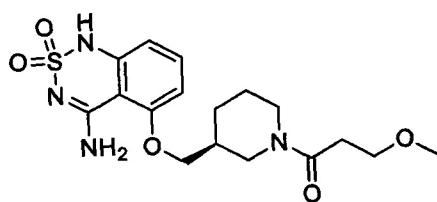
20



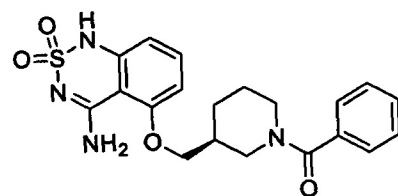
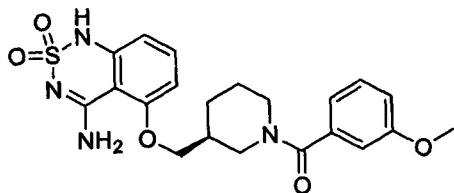
25



30

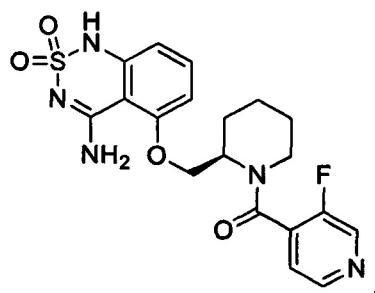
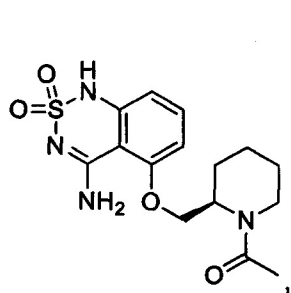
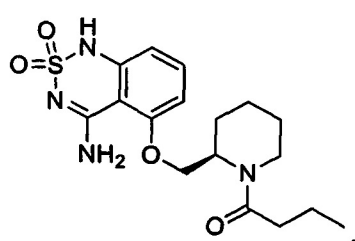
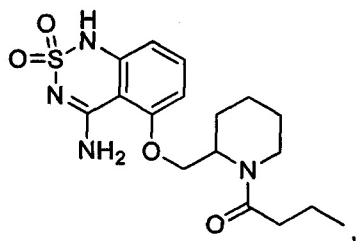
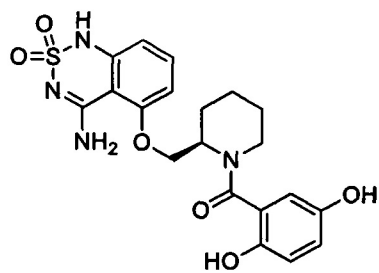
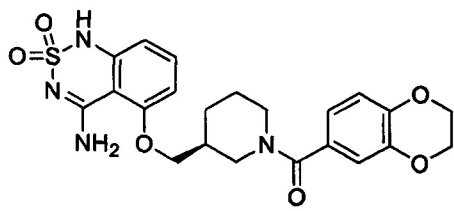
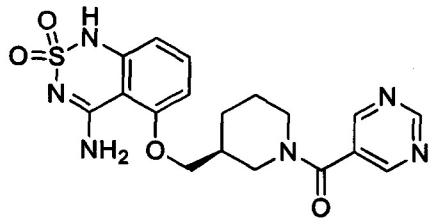
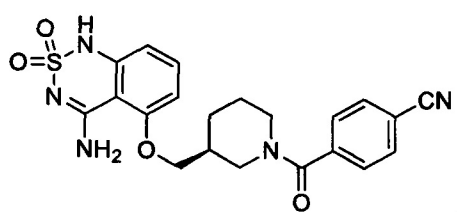
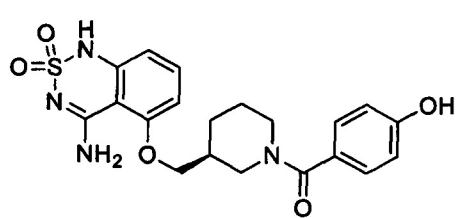
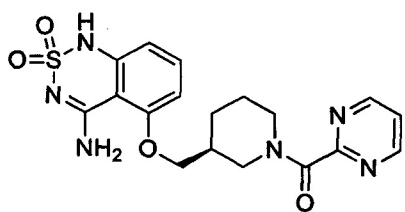


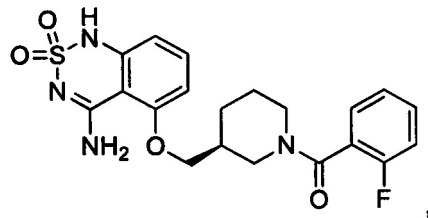
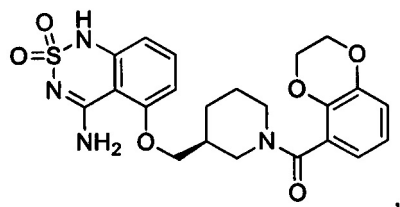
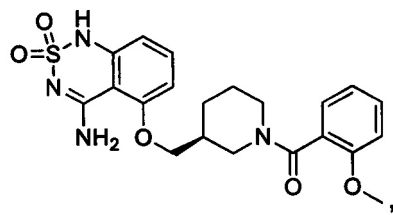
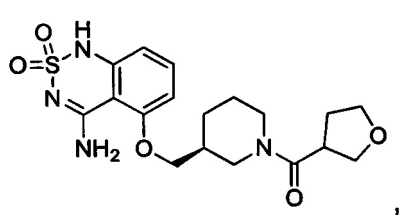
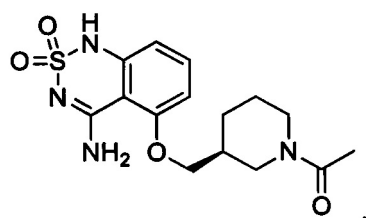
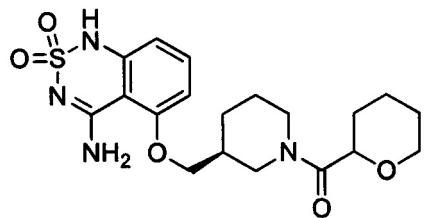
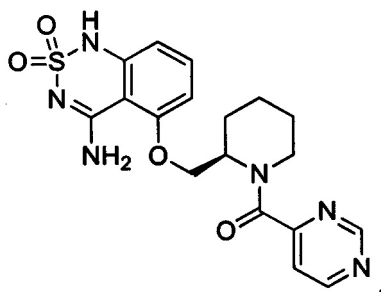
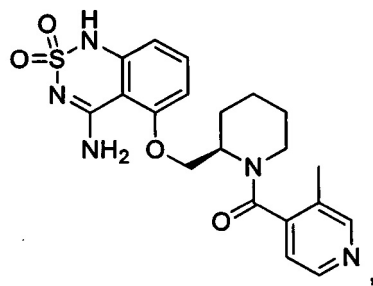
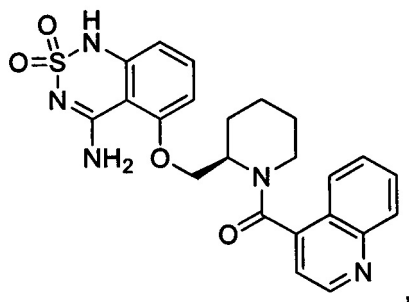
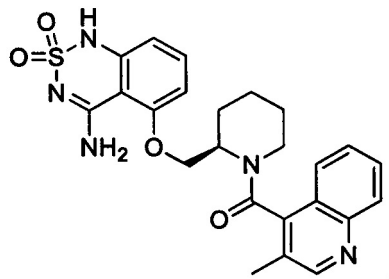
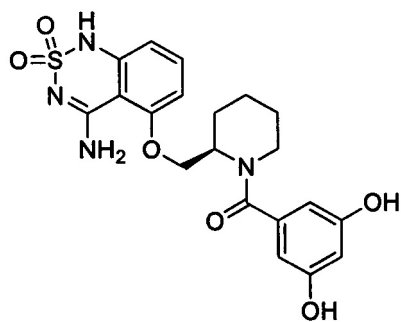
35

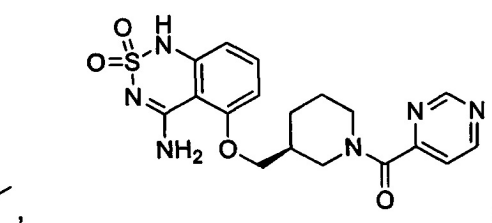
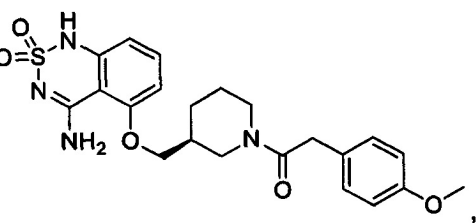
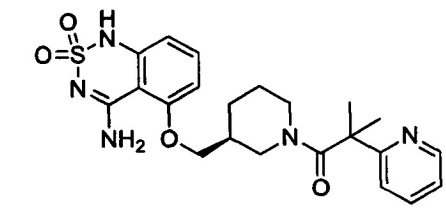
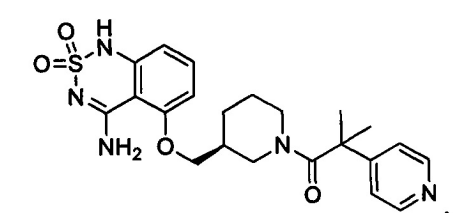
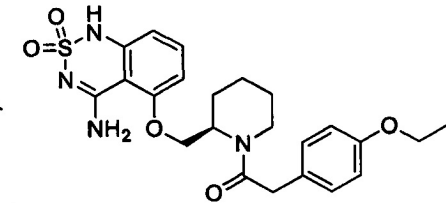
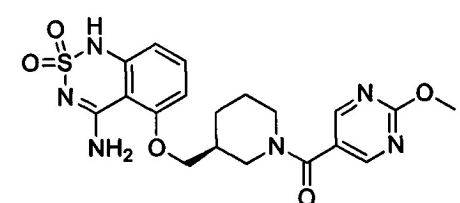
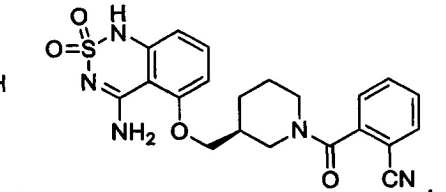
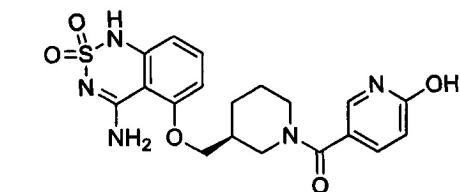
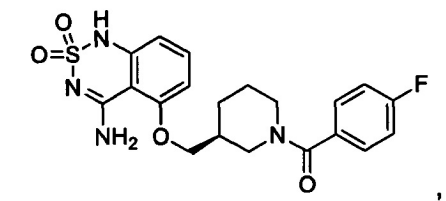
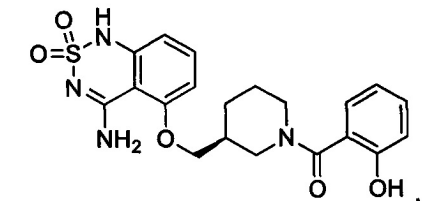
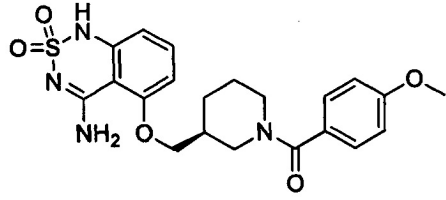
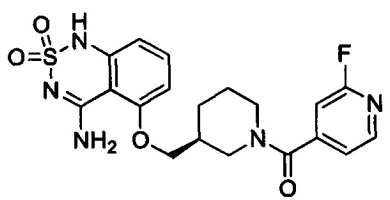
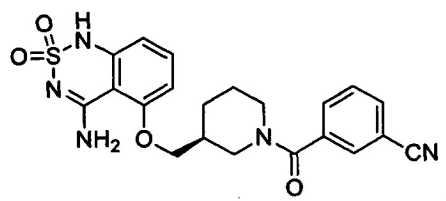
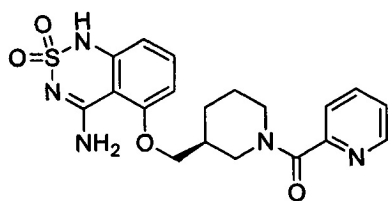


40

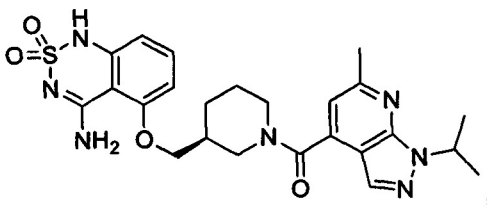
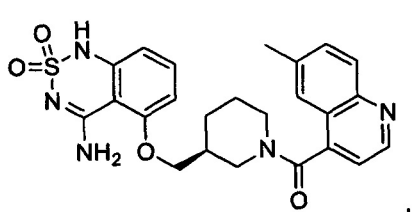
45



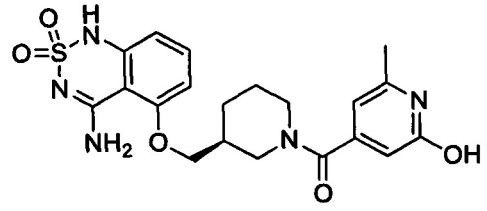
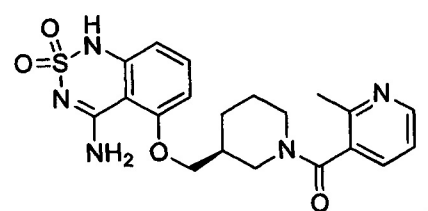




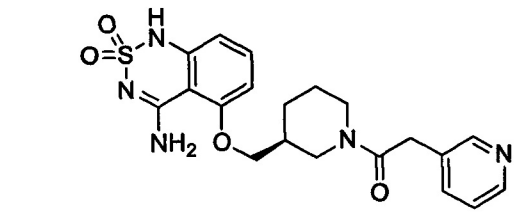
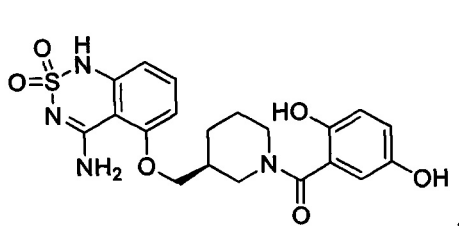
5



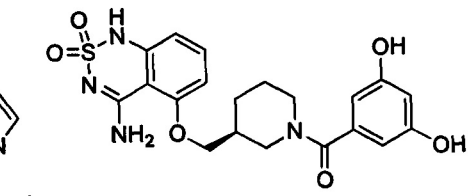
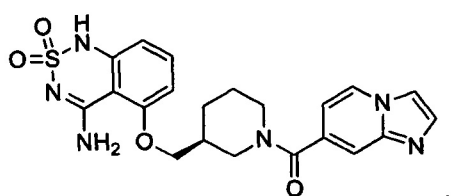
10



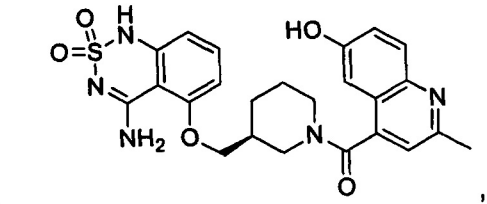
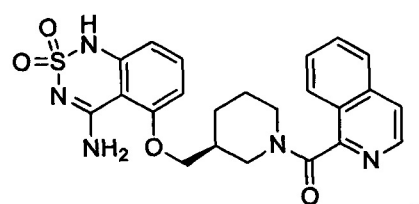
15



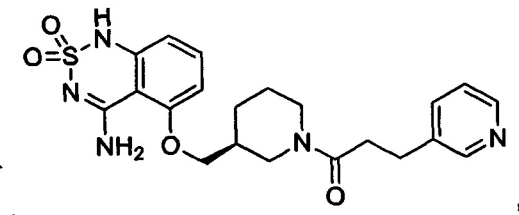
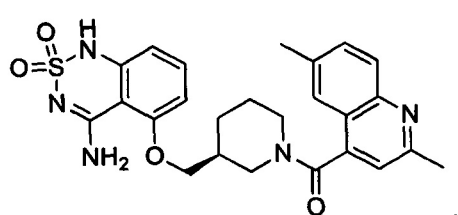
20



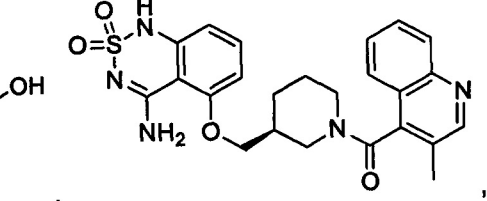
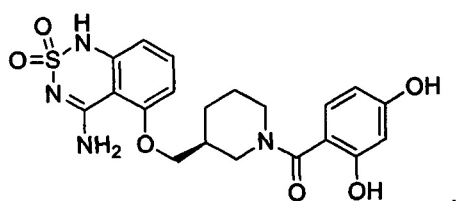
25



30



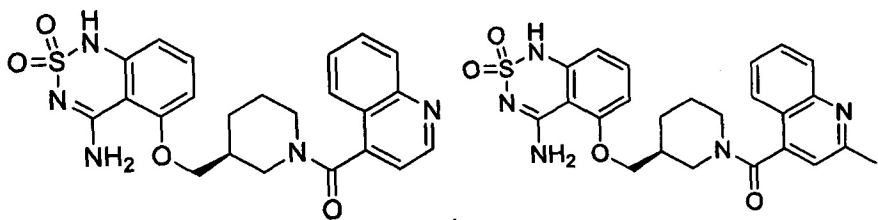
35



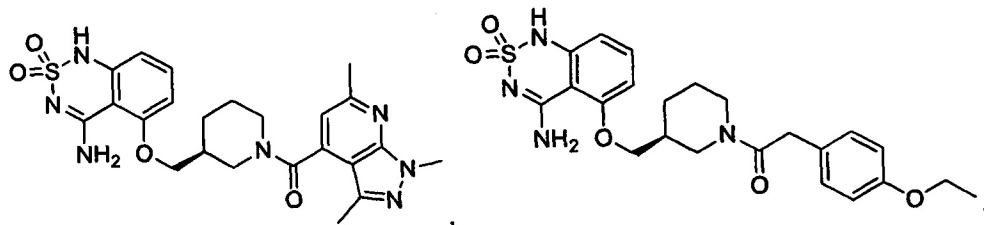
40

45

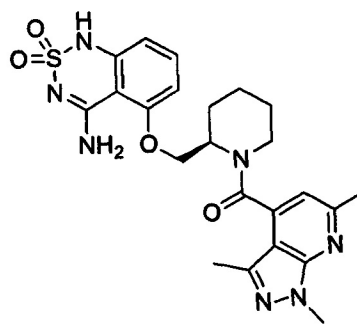
5



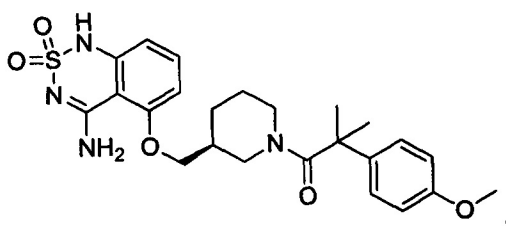
10



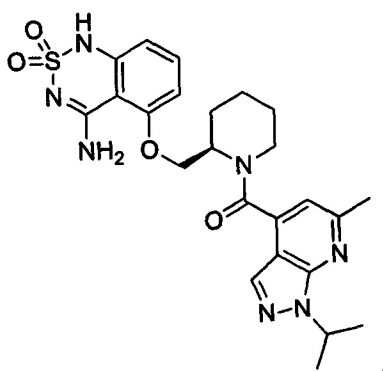
15



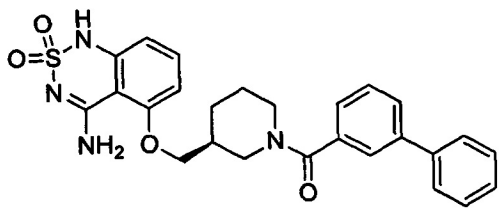
20



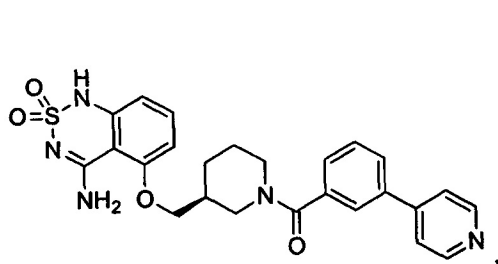
25



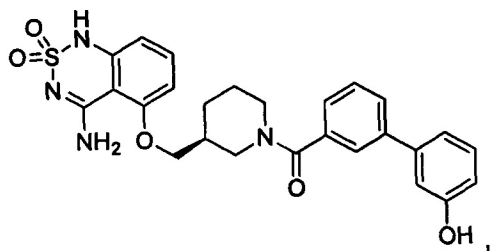
30



35

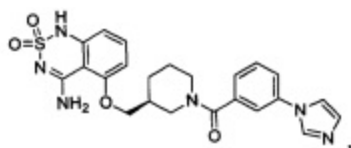


40

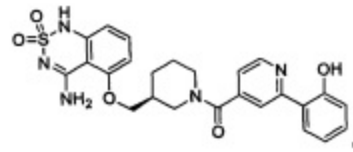
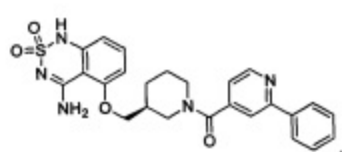


45

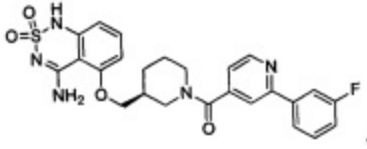
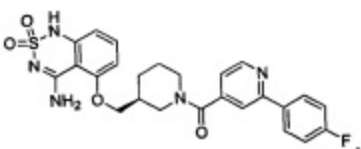
5



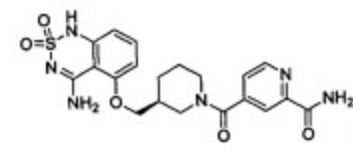
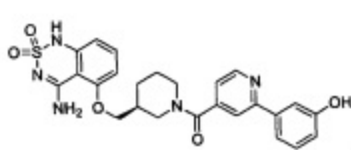
10



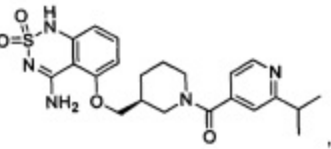
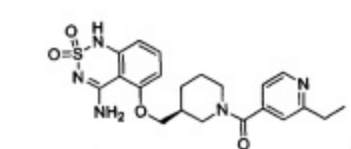
15



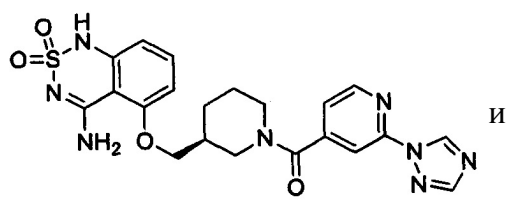
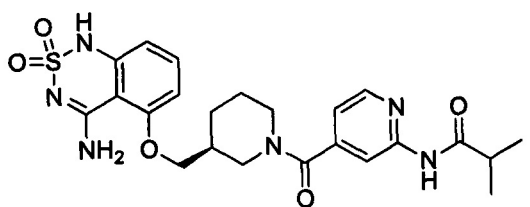
20



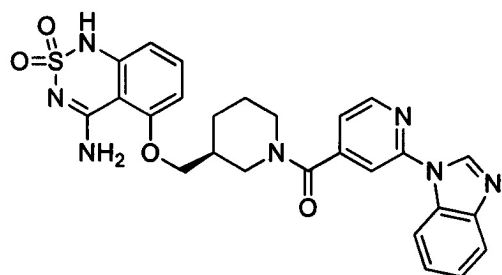
25



30



35



40

или его приемлемая для приема внутрь соль или гидрат.

34. Пригодная для приема внутрь композиция для модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией, содержащая

соединение по любому из пп. 1-33 в количестве, эффективном для обеспечения подслащивания; и

приемлемый для приема внутрь наполнитель.

35. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 34, дополнительно содержащая один или несколько подсластителей.

36. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 35, в которой подсластитель выбран из группы, состоящей из сахарозы, фруктозы, глюкозы, галактозы, маннозы, лактозы, тагатозы, мальтозы, кукурузной патоки (в том числе кукурузной патоки с высоким содержанием фруктозы), D-триптофана, глицина, эритрита, изомальта, лактита, маннита, сорбита, ксилита, мальтодекстрина, мальтита, гидрогенизированного глюкозного сиропа (HGS), гидрогенизированного гидролизата крахмала (HSH), стевииозида, ребаудиозида А, других сладких гликозидов на основе Stevia, каррелама, других подсластителей на основе гуанидина, сахарина, ацесульфама-К, цикламата, сукралозы, алитама, могозида, неотама, аспартама, других производных аспартама и их комбинаций.

37. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 34, которая характеризуется усиленным сладким вкусом по сравнению с пригодной для приема внутрь композицией, не содержащей соединения по любому из пп. 1-33.

38. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 34, которая является пищевым или питьевым продуктом, фармацевтической композицией, питательным продуктом, диетической добавкой, безрецептурным лекарственным препаратом или продуктом для ухода за полостью рта.

39. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 38, где пищевой или питьевой продукт предназначен для употребления человеком или животным.

40. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 34, где пищевой или питьевой продукт выбран из группы, состоящей из категории супов; категории сухих пищевых продуктов, подвергшихся обработке; категории напитков; категории готовых блюд; категории расфасованных в металлическую тару или консервированных пищевых продуктов; категории замороженных пищевых продуктов, подвергшихся обработке; категории охлажденных пищевых продуктов, подвергшихся обработке; категории закусочных пищевых продуктов; категории хлебобулочных изделий; категории кондитерских изделий; категории молочных продуктов; категории мороженого; категории заменителей пищи; категории макаронных изделий и лапши; категории соусов, заправок, приправ; категории продуктов детского питания; категории пастообразных продуктов; сладких покрытий, разновидностей сахарной глазури или глазури и их комбинаций.

41. Способ усиления сладкого вкуса композиции, включающий приведение такой композиции в контакт с соединением по любому из пп. 1-33 с образованием модифицированной композиции.

42. Модулирующая сладкий вкус композиция для модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией, содержащая соединение по любому из пп. 1-33 в количестве, эффективном для обеспечения подслащивания, в комбинации с первым количеством подсластителя, отличающаяся тем, что указанное подслащивание является более интенсивным, чем подслащивание, обеспечиваемое первым количеством подсластителя без указанного соединения.

43. Пригодная для приема внутрь композиция для модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией, содержащая модулирующую сладкий вкус композицию по п. 42.

44. Пригодная для приема внутрь композиция по п. 43, находящаяся в форме пищевого или питьевого продукта, фармацевтической композиции, питательного продукта, диетической добавки, безрецептурного лекарственного препарата или

продукта для ухода за полостью рта.

45. Придающий вкус и аромат концентрированный состав для модификации рецепторов и их лигандов, связанных с хемосенсорной или хемосенсорно-ассоциированной чувствительностью или реакцией, содержащий

- 5 i) соединение по любому из пп. 1-33 в количестве, эффективном для обеспечения сладкого вкуса;
- ii) носитель и
- iii) необязательно по меньшей мере одно вспомогательное средство.

10

15

20

25

30

35

40

45