



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 495/04 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2018100098, 03.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.12.2010

Дата регистрации:
22.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2009 US 61/266,880

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2015119926 04.12.2009

(43) Дата публикации заявки: 09.07.2019 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 22.11.2019 Бюл. № 33

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, "Городиский и партнеры"

(72) Автор(ы):

ШАО, Лимин (US),
КЭМПБЕЛЛ, Джон, Эммерсон (US),
ХЬЮИТТ, Майкл, Чарльз (US),
КЭМПБЕЛЛ, Уна (US),
ХАНАНИЯ, Талин, Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):

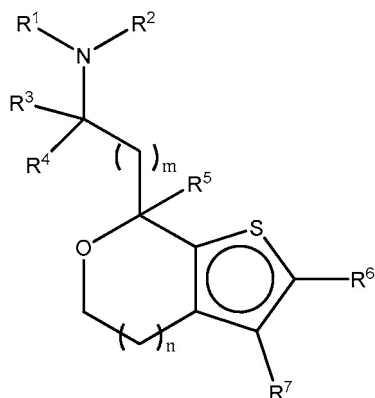
СУНОВИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US),
ПиДжиАй Драг Дискавери ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 4021451 A, 03.05.1977. DOBSON
T.A. et al, Pyrano Heterocycles I. The Syntheses
of Isochromans and the Novel Thieno[3,2-c]pyran,
Benzothieno[3,2-c]pyran, Benzothieno[2,3-c]pyran
and Pyrano[4,3-b]benzofuran Systems, J. Het.
Chem., 1975, v.12, no. 3, p. 591-594. RU 2322446
C1, 20.04.2008.

(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

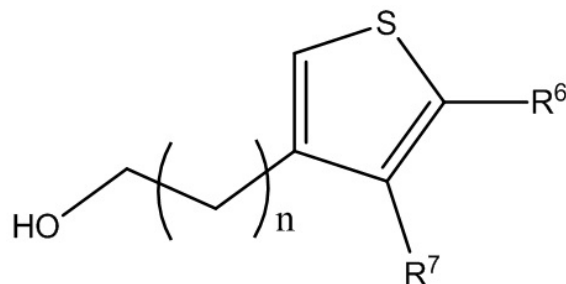
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
соединения формулы (IVa):



(IVa),

или его фармацевтически приемлемой соли
или стереоизомера. Способ включает обработку
гидроксильной тиофена формулы (i):



(i),

аминоальдегид ацеталем и кислотой с
получением соединения формулы (IVa), где m
равно 0, n равно 1, R¹ и R² являются, каждый
независимо, водородом или C₁₋₄алкилом, R³ и R⁴
являются, каждый независимо, водородом или
C₁₋₄алкилом, R⁵ представляет собой водород, и
R⁶ и R⁷ являются, каждый независимо, водородом,

галогеном или C₁₋₄алкилом. Также предложены способы получения конкретных соединений формулы (IVa). Изобретение позволяет получить

соединения, которые применяются для предотвращения и/или проведения лечения неврологических нарушений. 3 н. и 25 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2707067 C2

RU 2707067 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 495/04 (2013.01)

(21)(22) Application: **2018100098, 03.12.2010**

(24) Effective date for property rights:
03.12.2010

Registration date:
22.11.2019

Priority:

(30) Convention priority:
04.12.2009 US 61/266,880

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2015119926 04.12.2009

(43) Application published: **09.07.2019 Bull. № 19**

(45) Date of publication: **22.11.2019 Bull. № 33**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bolshaya Spasskaya, d. 25,
stroenie 3, "Gorodisskij i partnery"**

(72) Inventor(s):

**SHAO, Limin (US),
KEMPBELL, Dzhon, Emmerson (US),
KHYUITT, Majkl, Charlz (US),
KEMPBELL, Una (US),
KHANANIYA, Talin, Dzh. (US)**

(73) Proprietor(s):

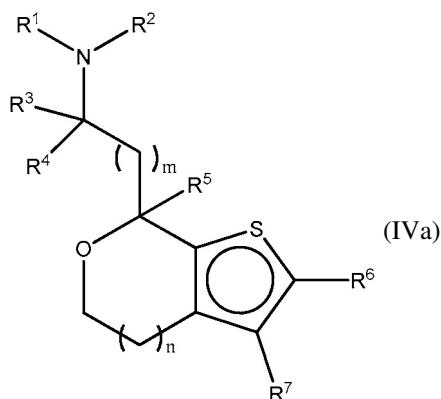
**SUNOVION PHARMACEUTICALS, INC.
(US),
PGI Drug Discovery LLC (US)**

(54) **POLYCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

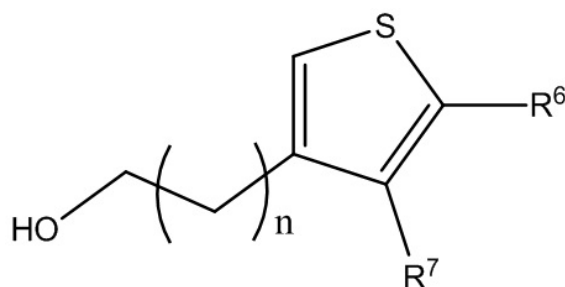
SUBSTANCE: invention relates to a method for
producing a compound of formula (IVa):



(IVa),

or pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer
thereof. Method comprises treating

hydroxyalkylthiophene of formula (i):



(i), aminoaldehyde with acetal and acid to produce a
compound of formula (IVa), wherein m is 0, n is 1, R¹
and R² are each independently hydrogen or C₁₋₄alkyl,
R³ and R⁴ are each independently hydrogen or
C₁₋₄alkyl, R⁵ is hydrogen, and R⁶ and R⁷ are each
independently hydrogen, halogen or C₁₋₄alkyl. Methods

for producing specific compounds of formula (IVa) are also provided.

EFFECT: invention allows producing compounds

used for preventing and/or treating neurological disorders.

28 cl, 2 tbl

R U 2 7 0 7 0 6 7 C 2

R U 2 7 0 7 0 6 7 C 2

I. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/266880, поданной 4 декабря 2009 года, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

II. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение предлагает полициклические соединения, применяемые для лечения различных неврологических нарушений, включающих, но этим не ограничивая, психоз и шизофрению, композиции, включающие эти соединения, и способы их применения.

III. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нарушения центральной нервной системы различной степени тяжести поражают широкие слои населения. Обычно основная особенность этого класса нарушений включает значительное снижение когнитивной деятельности или памяти, которые заметно ухудшаются по сравнению с предыдущим уровнем функционирования.

Шизофрения является невропатическим нарушением неизвестного происхождения, которое обычно проявляется первый раз в раннем зрелом возрасте и характеризуется такими особенностями, как психотические симптомы, фазовая прогрессивность и развитие, и/или ухудшение социального поведения и профессиональных способностей. Характерными психотическими симптомами являются нарушения мышления (например, множественное, фрагментарное, беспорядочное, неправдоподобное или просто бредовое, или мания преследования) и ментальности (например, утрата ассоциативного мышления, игра воображения, бессвязная речь вплоть до невразумительности), а также нарушения восприимчивости (например, галлюцинации), эмоций (например, несущественные или неадекватные эмоции), самовосприятий, намерений, мотиваций и/или межчеловеческих отношений, и психомоторные нарушения (например, кататония). Другие симптомы также связаны с этим нарушением. См., например, монографию Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Шизофрению подразделяют на две подгруппы. Параноидный тип характеризуется бредом и галлюцинациями и отсутствием нарушения мышления, дезорганизованного поведения, и аффективной тупости. Дезорганизованный тип, который также называют "гебефренической шизофренией", при котором нарушение мышления и уплощение эмоций присутствуют вместе. Кататонический тип, при котором являются выраженными заметные психомоторные расстройства, и симптомы могут включать кататонический ступор и восковую гибкость. Недифференцированный тип, при котором присутствуют психотические симптомы, но который не удовлетворяет критериям для параноидного, дезорганизованного или кататонического типов. Симптомы шизофрении обычно проявляют себя в трех обширных категориях, то есть, позитивных, негативных и когнитивных симптомах. Позитивными симптомами являются симптомы, которые представляют "чрезмерное проявление" нормальных жизненных переживаний, такие как галлюцинации и бред. Негативными симптомами являются симптомы, при которых пациент страдает от недостаточности нормальных жизненных переживаний, такие как ангедония и отсутствие социального взаимодействия. Когнитивные симптомы относятся к когнитивному нарушению у страдающих шизофренией, такому как отсутствие длительного удерживаемого внимания и нарушения при принятии решений. Современные нейролептические препараты могут с успехом применяться при лечении позитивных симптомов, но они значительно менее эффективны при негативных и когнитивных симптомах.

Когнитивное нарушение включает снижение когнитивных функций или когнитивных проявлений, например, кратковременной памяти, внимания и активного внимания,

вербального обучения и памяти, визуального обучения и памяти, осмысления и решения проблем (например, исполнительской функции, скорости переработки информации и/или социальной когнитивной деятельности). В частности, когнитивное нарушение может проявляться в дефиците внимания, беспорядочном мышлении, медленном мышлении, затруднении в понимании, низкой концентрации, нарушении при решении проблем, плохой памяти, сложности при выражении мыслей, и/или сложности при объединении мыслей, чувствах и поведении, или сложности при пресечении несоответствующих мыслей.

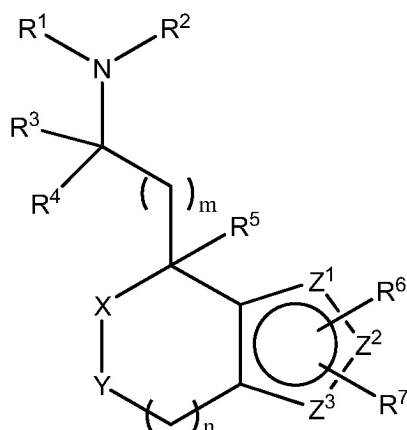
Возбуждение является хорошо распознаваемым поведенческим расстройством с рядом симптомов, включающих враждебность, крайнее возбуждение, несдержанность, внутреннюю напряженность и/или отсутствие желания к сотрудничеству. Возбуждение является характерным для пожилых людей и часто связано с деменцией, такой как деменция, вызываемая болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, и болезнью Хантингтона, и заболеваниями, которые поражают кровеносные сосуды, такие как инсульт или мультиинфарктная деменция, которые вызываются множественными инсультами в мозге. Предположительно, пять процентов людей в возрасте 65 лет и старше и до 20 процентов в возрасте 80 лет и старше подвержены действию деменции; из них у почти половины проявляются поведенческие нарушения, такие как возбуждение, рассеянность и вспышки ярости. Возбужденное поведение может также проявляться у когнитивно полноценных пожилых людей и у людей с психическими расстройствами помимо деменции.

Деменция характеризуется несколькими когнитивными нарушениями, включающими значительное нарушение памяти, и может являться отдельным заболеванием, или являться характерным признаком, лежащим в основе ряда заболеваний, включающих, но этим не ограничивая, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, и рассеянный склероз.

Поэтому существует большая потребность в эффективном лечении различных неврологических нарушений, включающих, но этим не ограничивая, психоз и шизофрению.

IV. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение предлагает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры:



(I),

где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z^1, Z^2, Z^3, m$ и n определены в описании изобретения. Соединения применяют для лечения различных нарушений, таких как неврологические нарушения, включающие, но этим не ограничивая, психоз и шизофрению.

Кроме того, изобретение также предлагает композиции и лекарственные формы, включающие предлагаемое изобретением соединение и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Кроме того, предлагаемые изобретением композиции и лекарственные формы могут включать один или более дополнительных

5 активных ингредиентов.

Кроме того, изобретение также предлагает способы лечения, предотвращения и/или проведения лечения различных неврологических нарушений, включающих нарушения центральной нервной системы (ЦНС), с применением предлагаемых изобретением соединений и композиций. В одном варианте осуществления изобретением предлагается

10 способ лечения или проведения лечения одного или более предлагаемых изобретением симптомов неврологического нарушения. Такие неврологические нарушения включают, но этим не ограничивая, шизофрению, ряд шизофренических нарушений, острую шизофрению, хроническую шизофрению, неуточненную шизофрению, шизоидное расстройство личности, расстройство личности шизоидного типа, бредовое

15 расстройство, психоз, психотическое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, общее психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего медицинского заболевания, лекарственный психоз (например, вызванный кокаином, спиртом, амфетамином), психоаффективное нарушение, агрессивность, бредовое состояние, психоз, вызванный болезнью Паркинсона,

20 возбуждаемый психоз, синдром Туретта, органический или неуточненный психоз, пароксизм, возбуждение, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушение поведения, нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дискинезию, болезнь Хантингтона, деменцию, расстройство настроения, чувство тревоги, аффективные расстройства (например, депрессию, например, большое

25 депрессивное расстройство и дистимию; биполярное расстройство, например, биполярное депрессивное расстройство; маниакальное расстройство; сезонное аффективное расстройство; и синдром дефицита внимания (ADD) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD)), обсессивно-компульсивное расстройство, вертиго, эпилепсию, боль (например, невропатическую боль, сенсibilизацию,

30 сопровождающую невропатическую боль, и воспалительную боль), фибромиалгию, мигрень, когнитивное нарушение, нарушение движений, синдром усталых ног (RLS), рассеянный склероз, расстройство сна, приступы апноэ во сне, нарколепсию, повышенную сонливость в дневное время, нарушение суточного ритма организма, снотворный эффект лекарственных препаратов, бессонницу, наркотическую зависимость

35 или токсикоманию (например, никотин, кокаин), наркотическое или лекарственное привыкание, расстройство пищевого поведения, сексуальное расстройство, гипертензию, рвоту, синдром Леша-Нихана, болезнь Вильсона, аутизм, хорею Гентингтона и предменструальную дисфорию.

В одном варианте осуществления изобретением предлагается способ лечения, предотвращения, и/или проведения лечения психоза или шизофрении. В одном варианте осуществления изобретением предлагается способ лечения или проведения лечения

40 одного или более симптомов психоза или шизофрении. В одном варианте осуществления изобретением предлагается способ лечения, предотвращения, и/или проведения лечения психоза или шизофрении у субъекта, такого как млекопитающее, такое как, например,

45 в числе прочих человек, грызун (такой как, например, мыши и крысы), кошка, собака, низший примат. В одном варианте осуществления способ включает контактирование предлагаемого изобретением соединения с одним или более рецепторами центральной нервной системы. В одном варианте осуществления способ включает контактирование

клетки с предлагаемым изобретением соединением. В примере варианта осуществления клеткой является клетка мозга, такая как, например, нервная клетка или глиальная клетка.

V. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иначе, то все используемые в изобретении технические и научные термины имеют стандартные значения, являющиеся общепринятыми для любого специалиста в этой области. В конкретных вариантах осуществления определения для применяемых сокращений приведены в публикации J. Org. Chem. 2007, 72, 23A.

Содержание всех цитируемых в изобретении публикаций и патентов приводится в описании изобретения путем ссылки на них.

A. Определения

Используемое в описании изобретения и в прилагаемых пунктах формулы изобретения указание на единственное число включает также и множественное число, если из контекста однозначно не следует иное.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "алкил" относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, где алкил может необязательно быть замещен с помощью одного или более заместителей. В конкретных вариантах осуществления алкилом является линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 12 (C_{1-12}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) углеродных

атомов, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 12 (C_{3-12}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) углеродных атомов. Применяемые в изобретении линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6}

алкильные группы также называются "низшим алкилом". Примеры алкильных групп включают, но этим не ограничивая, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы, например, н-пропил и изопропил), бутил (включая все изомерные формы, например, н-бутил, изобутил и трет-бутил), пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к линейному

насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 1 до 6 или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 3 до 6. В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении алкил является необязательно замещенным.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления от одной до пяти, двойных связей углерод-углерод. Алкенил может быть необязательно замещен с помощью одного или более заместителей. Термин "алкенил" также охватывает радикалы, имеющие "цис" и "транс" конфигурации, или, как вариант, "E" и "Z" конфигурации, которые являются очевидными для обычных специалистов в этой области. Например, C_{2-6}

алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 2 до 6 или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 3 до 6. В конкретных вариантах осуществления алкенилом является линейный одновалентный углеводородный радикал с числом углеродных атомов от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 12 (C_{2-12}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}), или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с числом углеродных атомов от 3 до 20 (C_{3-20}).

20), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 12 (C₃₋₁₂), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆). Примеры алкенильных групп включают, но этим не ограничивая, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил. В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении алкенил является необязательно замещенным.

5 Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, в одном варианте осуществления от одной до пяти, тройных связей углерод-углерод. Алкинил может быть необязательно замещен с помощью одного или более заместителей. В конкретных вариантах осуществления алкинилом
10 является линейный одновалентный углеводородный радикал с числом углеродных атомов от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 12 (C₂₋₁₂), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆), или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с числом углеродных атомов от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 12 (C₃₋₁₂), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆). Примеры алкинильных групп включают, но этим не ограничивая, этинил (-C≡CH) и пропаргил (-CH₂C≡CH). Например, C₂₋₆ алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 2 до 6 или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с числом углеродных атомов от 3 до 6. В конкретных
20 вариантах осуществления описанный в изобретении алкинил является необязательно замещенным.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "циклоалкил" относится к циклическому полностью или частично насыщенному мостиковому и/или немостиковому углеводородному радикалу или кольцевой системе, которые могут
25 быть необязательно замещены с помощью одного или более заместителей. В конкретных вариантах осуществления циклоалкил имеет от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 12 (C₃₋₁₂), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 7 (C₃₋₇) углеродных атомов. Примеры циклоалкильных групп включают, но этим не ограничивая, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, декалинил и адамантил. В конкретных
30 вариантах осуществления описанный в изобретении циклоалкил является необязательно замещенным.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гетероалкил" относится к стабильной линейной или разветвленной цепи, или циклическому
35 углеводородному радикалу, или их комбинациям, состоящим из указанного количества углеродных атомов и из одного или более, в одном варианте осуществления от одного до трех, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, Si и S, и где атомы азота и серы являются необязательно окисленными и гетероатом азота может быть необязательно кватернизированным. В одном варианте осуществления гетероатом (гетероатомы) O, N и S могут быть расположены в любом положении внутри гетероалкильной группы. В одном варианте осуществления гетероатом Si может быть расположен в любом положении гетероалкильной группы (например, внутри или на конце), включая положение, при котором алкильная группа присоединена к оставшейся части молекулы. Примеры включают, но этим не ограничивая, -CH₂-CH₂-O-CH₃,
40 -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. До двух гетероатомов могут идти друг за другом, как, например, -CH₂-NH-O-CH₃

и $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$. В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении гетероалкил является необязательно замещенным.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "алкоксил" относится к стабильной линейной или разветвленной цепи, или циклическому углеводородному радикалу, или их комбинациям, состоящим из указанного количества углеродных атомов и из одного или более, в одном варианте осуществления от одного до трех, атомов О. Примеры алкоксила включают, но этим не ограничивая, $-\text{O-CH}_3$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$. В одном варианте осуществления описанный в изобретении алкоксил является необязательно замещенным.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "аминоалкил" относится к стабильной линейной или разветвленной цепи, или циклическому углеводородного радикалу, или их комбинациям, состоящим из указанного количества углеродных атомов и из одного или более, в одном варианте осуществления от одного до трех, атомов N. Примеры аминоалкила включают, но этим не ограничивая, $-\text{NH-CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$. В одном варианте осуществления описанный в изобретении аминоалкил является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления аминоалкил необязательно замещен с помощью одного или более галогенов.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "арил" относится к необязательно замещенному моноциклическому или полициклическому радикалу или кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В конкретных вариантах осуществления арил имеет от 6 до 20, от 6 до 15 или от 6 до 10 кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают, но этим не ограничивая, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. В конкретных вариантах осуществления арил также относится к бициклическим, трициклическим или тетрациклическим углеродным кольцам, где одно из колец является ароматическим, а другое (другие) из колец может являться насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В конкретных вариантах осуществления арил может являться бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и одно или более из колец являются насыщенными или частично ненасыщенными, содержащими один или более гетероатомов, независимо выбранных из О, S и N. В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении арил необязательно замещен с помощью одного или более заместителей.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "арилалкил" или "аралкил" относится к одновалентной алкильной группе, замещенной с помощью арила. Пример аралкила включает, но этим не ограничивая, бензил. В конкретных вариантах осуществления как алкил, так и арил, описанные в изобретении, могут быть необязательно замещены с помощью одного или более заместителей.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "циклоалкилалкил" относится к одновалентной алкильной группе, замещенной с помощью циклоалкила. В конкретных вариантах осуществления как алкил, так и циклоалкил, описанные в изобретении, могут быть необязательно замещены с помощью одного или более заместителей.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гетероарил" относится

к необязательно замещенному моноциклическому или полициклическому радикалу или кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, имеющее один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. В одном варианте осуществления каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S, и/или от одного до четырех атомов N, при условии, что суммарное количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один углеродный атом. В конкретных вариантах осуществления гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. В конкретных вариантах осуществления гетероарил также

относится к бициклическим, трициклическим или тетрациклическим кольцам, где одно из колец является ароматическим, имеющим один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а другое (другие) из колец могут являться насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, и могут являться карбоциклическими или содержать один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничивая, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничивая, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничивая, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более заместителей.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гетероциклоалкил" или "гетероциклил" относится к необязательно замещенному моноциклическому или полициклическому радикалу или кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, имеющее один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а оставшиеся кольцевые атомы являются углеродными атомами. В конкретных вариантах осуществления гетероциклил или гетероциклоалкильная группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. В конкретных вариантах осуществления гетероциклилом или гетероциклоалкилом является моноциклическая, бициклическая, трициклическая или тетрациклическая кольцевая система, которая может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему, и в которой атомы азота или серы могут являться необязательно окисленными, атомы азота могут необязательно являться кватернизированными, кольцевые углеродные атомы могут быть необязательно замещены с помощью оксо, и некоторые кольца могут являться частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклоалкил или гетероциклил могут быть присоединены к основной структуре на гетероатоме или углеродном атоме, что приводит к созданию стабильного соединения. Примеры включают, но этим не ограничивая, азепинил, бензодоксанил, бензодиоксилил, бензофуранонил, бензопиранонил,

бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридилил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротииенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-тритианил. В конкретных вариантах осуществления, когда гетероциклил или гетероциклоалкильное кольцо содержит один или более О, гетероциклил или гетероциклоалкил может также называться "циклоалкоксилем." В конкретных вариантах осуществления описанный в изобретении гетероциклил или гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более заместителей.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "галоген", "галогенид" или "гало" относится к фтору, хлору, бром и иоду.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "водород" охватывает протон (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), и/или их смеси. В описанном в изобретении соединении одно или более положений, занятых водородом, могут быть обогащены дейтерием и/или тритием. Такие изотопно обогащенные аналоги могут быть приготовлены из соответствующего изотопно меченного исходного материала, полученного из коммерческого источника или приготовленного с использованием известных описанных в литературе методик.

Если не указано иначе, то предполагается, что применяемый в изобретении термин "необязательно замещенный" означает, что группа, такая как алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероалкил, арил, аралкил, циклоалкилалкил, гетероарил или гетероциклил, может быть замещена с помощью одного или более заместителей, независимо выбранных, например, из (a) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен с помощью одного или более, в одном варианте осуществления одного, двух, трех или четырех заместителей Q^1 ; и (b) галогена, циано ($-\text{CN}$), нитро ($-\text{NO}_2$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d является независимо (i) водородом; (ii) C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-14} арилом, C_{7-15} аралкилом, гетероарилом или гетероциклилом, каждый из которых необязательно замещен с помощью одного или более, в одном варианте осуществления одного, двух, трех или четырех заместителей Q^1 ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный с

помощью одного или более, в одном варианте осуществления одного, двух, трех или четырех заместителей Q^1 . Все используемые в изобретении группы, которые могут быть замещены, являются "необязательно замещенными", если не указано иначе.

5 В одном варианте осуществления каждый Q^1 независимо выбирают из группы, состоящей из (a) циано, галогена и нитро; и (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=$
 10 $NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e , R^f ,
 15 R^g и R^h является независимо (i) водородом; (ii) C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-14} арилем, C_{7-15} аралкилом, гетероарилем или гетероциклилом; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл.

20 Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, приготовленным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические кислоты и органические кислоты. Подходящие нетоксичные кислоты включают неорганические и органические кислоты, включающие, но этим не ограничивая, такие как, уксусная, альгиновая, аминокислотная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая,
 25 муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, глюконовая, глутаминовая, глюкуроновая, галактуроновая, глицидная, бромистоводородная, хлористоводородная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, пропионовая, фосфорная, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная и п-толуолсульфоновая.

30 Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "сольват" относится к предлагаемому изобретением соединению или его соли, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными внутримолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват является гидратом.

35 Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "стереоизомер" охватывает все предлагаемые изобретением энантимерно/диастеремерно/стереомерно чистые и энантимерно/диастеремерно/стереомерно обогащенные соединения.

40 Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "стереомерно чистая" обозначает композицию, которая включает один стереоизомер соединения и практически не содержит другие стереоизомеры этого соединения. Например, стереомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, практически не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, практически не будет содержать другие
 45 диастереомеры соединения. Типичное стереомерно чистое соединение включает более чем приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 20% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 10% по массе других стереоизомеров соединения, более чем

приблизительно 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 5% по массе других стереоизомеров соединения, более чем приблизительно 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 3% по массе других стереоизомеров соединения, или более чем

5 приблизительно 99% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 1% по массе других стереоизомеров соединения.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "стереомерно обогащенная" обозначает композицию, которая включает более чем приблизительно 55% по массе одного стереоизомера соединения, более чем приблизительно 60% по

10 массе одного стереоизомера соединения, более чем приблизительно 70% по массе, или более чем приблизительно 80% по массе одного стереоизомера соединения.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "энантиомерно чистая" обозначает стереомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин "энантиомерно обогащенная" обозначает стереомерно

15 обогащенную композицию соединения, имеющего один хиральный центр.

В конкретных вариантах осуществления если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "оптически активный" и "энантиомерно активный" относятся к совокупности молекул, которая имеет энантиомерный избыток или диастереомерный избыток не менее чем приблизительно 50%, не менее чем приблизительно 70%, не менее

20 чем приблизительно 80%, не менее чем приблизительно 90%, не менее чем приблизительно 91%, не менее чем приблизительно 92%, не менее чем приблизительно 93%, не менее чем приблизительно 94%, не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно

25 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%. В конкретных вариантах осуществления соединение включает приблизительно 95% или более требуемого энантиомера или диастереомера и приблизительно 5% или менее желательного энантиомера или диастереомера от суммарной массы соответствующего рацемата.

При описании оптически активного соединения для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров) используют префиксы R и S. Знаки (+) и (-) используют для обозначения оптического вращения соединения, то есть, направления, в котором оптически активное соединение вращает

30 плоскость поляризованного света. Знак (-) обозначает, что соединение является левовращающим, то есть, соединение вращает плоскость поляризованного света в левую сторону или против часовой стрелки. Знак (+) указывает, что соединение является

35 правовращающим, то есть, соединение вращает плоскость поляризованного света в правую сторону или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения, (+) и (-), не относится к абсолютной конфигурации молекулы, R и S.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "около" или

40 "приблизительно" обозначает допустимую погрешность при определении конкретной величины обычным специалистом в этой области, которая зависит, отчасти, от того, как измеряют или определяют эту величину. В конкретных вариантах осуществления термин "около" или "приблизительно" означает погрешность в 1, 2, 3 или 4 средних квадратичных отклонений. В конкретных вариантах осуществления термин "около"

45 или "приблизительно" означает погрешность в 50%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1% или 0,05% для данного значения или интервала.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество",

"физиологически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в смысле его совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава и применимости для использования при контакте с тканью или органом людей или животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением между выгодой и риском. См., монографии Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "активный ингредиент" и "активное вещество" относятся к соединению, которое вводят в чистом виде или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами субъекту для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов состояния, расстройства или заболевания. Применяемый в изобретении "активный ингредиент" и "активное вещество" могут являться описанным в изобретении активным изомером соединения.

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "лекарственное средство" и "терапевтическое средство" относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, предотвращения, тактики лечения или облегчения одного или более симптомов состояния, расстройства или заболевания.

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к ликвидации или облегчению заболевания или расстройства, или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В одном варианте осуществления такие симптомы являются известными для специалиста в этой области симптомами, связанными с заболеванием или расстройством, подвергаемыми лечению. В конкретных вариантах осуществления термины относятся к минимизации распространения или ухудшения состояния при болезни или расстройстве в результате введения одного или более профилактических или терапевтических средств субъекту, страдающему таким заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления термин относится к введению предлагаемого изобретением соединения с другим дополнительным активным средством или без него после появления симптомов конкретного заболевания.

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания или расстройства, или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В одном варианте осуществления такие симптомы являются известными для специалиста в этой области симптомами, связанными с предотвращаемым заболеванием или расстройством. В конкретных вариантах осуществления термины относятся к предотвращению заболевания путем введения предлагаемого изобретением соединения вместе с другим дополнительным активным соединением или без него до проявления симптомов, в

частности, пациентам с повышенным риском описанных изобретением заболевания или расстройств. Термины охватывают подавление или ослабление симптома конкретного заболевания. В частности, в конкретных вариантах осуществления кандидатами для профилактических схем лечений являются пациенты с семейным анамнезом заболевания. Кроме того, пациенты, которые имеют в анамнезе рецидивы возникновения симптомов, также являются потенциальными кандидатами для профилактического лечения. В связи с этим, термин "предотвращение" может использоваться взаимозаменяемо с термином "профилактическое лечение".

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "проводить лечение", "проводящий лечение" и "проведение лечения" относятся к предотвращению или замедлению развития распространения, или ухудшения заболевания или расстройства или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В одном варианте осуществления такие симптомы являются известными для специалиста в этой области симптомами, связанными с заболеванием или расстройством, лечение которых проводят. Часто положительные эффекты, которые достигаются при введении субъекту профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к излечению заболевания или расстройства. В связи с этим, термин "проведение лечения" охватывает лечение пациента, который страдал от конкретного заболевания, с целью предотвращения или минимизации рецидива заболевания.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает количество, достаточное для обеспечения положительного терапевтического эффекта при лечении или проведении лечения заболевания или расстройства или для отсрочки появления или минимизации одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства в чистом виде или в комбинации с другими терапевтическими средствами, которое обеспечивает положительный терапевтический эффект при лечении или проведении лечения заболевания или расстройства. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает терапию в целом, ослабляет или исключает симптомы или причины заболевания или расстройства, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "профилактически эффективное количество" соединения означает количество, достаточное для предотвращения заболевания или расстройства, или предотвращения его рецидива. "Профилактически эффективное количество" соединения означает количество терапевтического средства в чистом виде или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает положительный профилактический эффект при предотвращении заболевания. Термин "профилактически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает профилактику в целом или повышает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "субъект" включает животных, таких как млекопитающие, включая, но этим не ограничивая, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и других подобных животных. В конкретных вариантах осуществления субъектом является человек.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "неврологическое нарушение" относится к любому состоянию центральной или периферической нервной системы у млекопитающего. Термин "неврологическое нарушение" включает, но этим

не ограничивая, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз), психоневрологические заболевания (например, шизофрению и тревожные состояния, такие как общее тревожное расстройство), и аффективные расстройства (например, депрессию, биполярное расстройство, маниакальные состояния, и синдром дефицита внимания). Примеры неврологических нарушений включают, но этим не ограничивая, MLS (мозжечковую атаксию), болезнь Хантингтона, синдром Дауна, мультиинфарктную деменцию, эпилептический статус, контузионные повреждения (например, повреждение спинного мозга и травму головы), нейродегенерацию, вызванную вирусной инфекцией, (например, СПИД, энцефалопатии), эпилепсию, доброкачественное забывчивость, закрытую травму черепа, расстройства сна, большое депрессивное расстройство, дистимию, сезонное аффективное расстройство, деменции, нарушения движений, психоз, алкоголизм, посттравматическое стрессовое расстройство и другие подобные нарушения. "Неврологическое нарушение" также включает любое состояние, связанное с нарушением. Например, способ лечения нейродегенеративного нарушения включает способы лечения потери памяти и/или потери познавательной способности, связанных с нейродегенеративным нарушением. Пример способа может также включать лечение или предотвращение потери отличительного признака нейронной функции нейродегенеративного нарушения. "Неврологическое нарушение" также включает любое заболевание или состояние, которое связано, по меньшей мере частично, с сигнальными путями моноамина (например, норэпинефрина) (например, сердечнососудистое заболевание).

Если не указано иначе, то применяемые в изобретении термины "психоз", "шизофрения", "обсессивно-компульсивное расстройство", "наркотическая зависимость и токсикомания", "чувство тревоги", "расстройства пищевого поведения", "мигрень" и другие описанные в изобретении нарушения ЦНС или неврологические нарушения используют в соответствии с их общепринятыми значениями в этой области. См., например, руководство Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "пароксизм" относится к неврологическому нарушению и может быть использован взаимозаменяемо с термином "конвульсия", хотя вместо конвульсий существуют много типов пароксизмов, ряд из которых имеют малозаметные или слабо выраженные симптомы. В одном варианте осуществления предполагается, что используемый в изобретении термин "пароксизм" охватывает термин "конвульсия". В некоторых вариантах осуществления пароксизмы могут вызываться дезорганизованной и непредвиденной электрической активностью в мозге. В некоторых вариантах осуществления конвульсиями являются быстрый и неконтролируемый припадок, во время которого многократно сокращаются и расслабляются мышцы. Если не указано иначе, то термины "конвульсия" и "пароксизм" используют в изобретении в соответствии с общепринятыми значениями, которые приведены в руководстве Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "аффективное расстройство" включает депрессию, синдром дефицита внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, и маниакальное расстройство и другие подобные расстройства.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "депрессия" включает все формы депрессии, включая, но этим не ограничивая, большое депрессивное

расстройство (MDD) или однополярное депрессивное расстройство, дистимию, сезонное аффективное расстройство (SAD) и биполярное депрессивное расстройство. "Большое депрессивное расстройство" используют в изобретении взаимозаменяемо с "однополярной депрессией", "однополярным депрессивным расстройством" и "большой депрессией". "Депрессия" может также включать любое состояние, обычно ассоциируемое с депрессией, такое как все формы утомления (например, синдром хронического утомления) и когнитивные расстройства.

Если не указано иначе, то термины "биполярное расстройство" и "маниакальное расстройство" используют в изобретении в соответствии с их общепринятыми значениями, которые приведены в руководстве Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Если не указано иначе, то термины "синдром дефицита внимания" (ADD) и "синдром дефицита внимания с гиперактивностью" (ADHD) или "синдром дефицита внимания с гиперактивностью" (ADHD) используют в изобретении в соответствии с их общепринятыми значениями, которые приведены в руководстве Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "боль" относится к неприятному чувственному и эмоциональному восприятию. Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "боль" относится ко всем категориям боли, включая боль, которую описывают при помощи раздражающего воздействия или ответной нервной реакции, например, соматическую боль (нормальную ответную нервную реакцию на токсичное раздражающее воздействие) и невропатическую боль (аномальную ответную реакцию поврежденного или измененного сенсорного проводящего пути, часто без очевидного токсичного воздействия); боль, которую характеризуют по времени действия, например, хроническую боль и острую боль; боль, которую характеризуют в зависимости от ее тяжести, например, легкую, умеренную или тяжелую; и боль, которая является симптомом или результатом болезненного состояния или синдрома, например, воспалительную боль, раковую боль, боль при СПИДе, артропатии, мигрени, тригеминальной невралгии, ишемии сердца и диабетическую периферическую невропатическую боль (См., например, публикации Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson et al., eds., 12th ed. 1991); Williams et al., J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999), содержание которых приводится здесь путем ссылки на них). Предполагается, что "боль" также включает боль смешанной этиологии, боль двойного механизма, аллодинию, каузалгию, центральную боль, гиперестезию, гиперпатию, дисестезию и гипералгезию. В одном варианте осуществления термин "боль" включает боль, являющуюся результатом нарушения нормальной деятельности нервной системы: состояния органической боли, при которых совместно проявляются клинические признаки невропатической боли и возможные общие патофизиологические механизмы, но которые не иницируются в результате идентифицированного повреждения в любой части нервной системы.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "соматическая боль" относится к нормальной ответной нервной реакции на токсичное раздражающее воздействие, такое как повреждение или заболевание, например, травма, ожог, инфекция, воспаление или патологический процесс, такой как рак, и он включает как накожную боль (например, происходящую от кожи, мышцы или сустава), так и висцеральную боль (например, происходящую от внутреннего органа).

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "невропатическая боль" относится к гетерогенной группе неврологических состояний, которые являются

результатом повреждения нервной системы. Этот термин также относится к боли в результате повреждения или дисфункций периферических и/или центральных сенсорных проводящих путей, и дисфункций нервной системы, когда боль часто возникает или сохраняется без очевидного токсичного воздействия. Он включает боль, связанную с периферическими невропатиями, а также центральную невропатическую боль. Общие типы периферической невропатической боли включают диабетическую нейропатию (также называемую диабетической периферической невропатической болью, или DN, DPN, или DPNP), постгерпетическую невралгию (PHN) и тригеминальную невралгию (TGN). Центральная невропатическая боль, относящаяся к повреждению головного мозга или спинного мозга, может возникать после инсульта, повреждения спинного мозга и в результате рассеянного склероза, и она также входит в этот термин. Предполагается, что другие типы боли, попадающие под определение невропатической боли, включают, но этим не ограничивая, невропатическую раковую боль, боль, вызванную ВИЧ/СПИД, боль фантомной конечности и комплексный региональный болевой синдром. Если не указано иначе, то термин также охватывает общие клинические признаки невропатической боли, включающие, но этим не ограничивая, потерю чувствительности, аллодинию (боль, вызываемую нетоксичным раздражающим воздействием), гипералгезию и гиперпатию (замедленное восприятие, суммацию и болезненность после раздражения). Боль часто является комбинацией ноцицептивного и невропатического типов, например, физической позвоночной боли и радикулопатии или миелопатии.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "острая боль" относится к нормальной предсказуемой физиологической ответной реакции на токсическое химическое, термическое или механическое раздражающее действие, обычно связанное с инвазивными процедурами, травмой и заболеванием. Она обычно ограничена во времени и может рассматриваться как соответствующая ответная реакция на раздражающее воздействие, которое представляет опасность повреждения ткани и/или приводит к повреждению ткани. Этот термин также относится к боли, которая характеризуется короткой продолжительностью или внезапным появлением.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "хроническая боль" охватывает боль, возникающую при большом числе заболеваний, например, травме, опухолях и хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит. Хроническая боль может продолжаться приблизительно в течение более чем шести месяцев. Кроме того, интенсивность хронической боли может не соответствовать интенсивности токсичного раздражающего воздействия или лежащего в его основе процесса. Этот термин также относится к боли, связанной с хроническим заболеванием, или к боли, которая сохраняется после завершения лежащего в ее основе заболевания или излечения повреждения, и которая часто является более интенсивной, чем можно было бы ожидать исходя из лежащего в ее основе процесса. Она может быть предметом частых рецидивов.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "воспалительная боль" обозначает боль в ответ на повреждение ткани и протекающего в результате воспалительного процесса. Воспалительная боль является адаптивной в том смысле, что она вызывает ответные физиологические реакции, которые способствуют выздоровлению. Однако воспаление может также поражать нейронную функцию. Медиаторы воспаления, включающие PGE_2 , индуцируемый ферментом COX_2 , брадикинины и другие вещества, связывают рецепторы на боль-передающих нейронах и изменяют их функцию, повышая их чувствительность и, в результате, повышая

ощущение боли. Значительная часть хронической боли имеет воспалительный компонент. Этот термин также относится к боли, которая возникает в качестве симптома или результата воспаления или расстройства иммунной системы.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "висцеральная боль" относится к боли, которая располагается во внутреннем органе.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "боль смешанной этиологии" относится к боли, которая содержит как воспалительный, так и невропатический компоненты.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "боль двойного механизма" относится к боли, которая усиливается и сохраняется в результате как периферической, так и центральной сенсibilизации.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "каузалгия" относится к синдрому постоянного жжения, аллодинии и гиперпатии после травматического повреждения нерва, часто объединенного с вазомоторной и судомоторной дисфункцией и более поздними трофическими изменениями. Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "центральная боль" относится к боли, инициируемой первичным поражением или дисфункцией в центральной нервной системе.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гиперестезия" относится к повышенной чувствительности к раздражению, исключая специальные виды чувствительности.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гиперпатия" относится к болевому синдрому, характеризующемуся аномальной болевой реакцией на раздражающее воздействие, особенно, повторяющееся раздражающее воздействие, а также повышенным порогом чувствительности. Она может возникать вместе с аллодинией, гиперестезией, гипералгией или дисестезией.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "дисестезия" относится к неприятному аномальному ощущению, либо спонтанному, либо вызываемому. В конкретных вариантах осуществления дисестезия включают гипералгию и аллодинию.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "гипералгия" относится к повышенной ответной реакции на раздражающее воздействие, которая обычно является болезненной. Она отражает повышенную боль на сверхпороговое раздражение.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "аллодиния" относится к боли вследствие раздражающего действия, которое обычно не вызывает боль.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "диабетическая периферическая невропатическая боль" (DPNP), также называемая диабетической нейропатией, DN или диабетической периферической нейропатией), относится к хронической боли, вызываемой нейропатией, связанной с диабетом. Классическим проявлением DPNP является боль или покалывание в ступнях, которая может быть описана не только как "жжение" или "пронизывание", но также как тяжелая ноющая боль. В более редких случаях пациенты могут описывать боль как зуд, разрывающую боль или похожую на зубную боль. Эта боль может сопровождаться аллодинией и гипералгией и отсутствием симптомов, таких как онемение.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "постгерпетическая невралгия", также называемая "невралгией после герпеса" (PHN), относится к болевому состоянию, поражающему нервные волокна и кожу. Не углубляясь в теорию, тем не менее, можно считать, что постгерпетическая невралгия является осложнением после опоясывающего лишая, повторной вспышки вируса ветряной оспы (VZV), который

изначально вызывает ветряную оспу.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "невропатическая раковая боль" относится к периферической невропатической боли в результате рака, и она может вызываться непосредственно инфильтрацией или сдавливанием нерва опухолью, или косвенно в результате лечения рака, такого как лучевая терапия и химиотерапия (вызванная химиотерапией невропатия).

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "ВИЧ/СПИД периферическая невропатия" или "связанная с ВИЧ/СПИД невропатия" относится к периферической невропатии, вызываемой ВИЧ/СПИД, такой как острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия (AIDP и CIDP, соответственно), а также к периферической невропатии в результате побочного эффекта лекарственных средств, применяемых для лечения ВИЧ/СПИД.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "боль фантомной конечности" относится к боли, появляющейся из того места, где когда-то находилась ампутированная конечность. Боль фантомной конечности может также возникать в конечностях после паралича (например, после повреждения спинного мозга). "Боль фантомной конечности" обычно имеет хроническую природу.

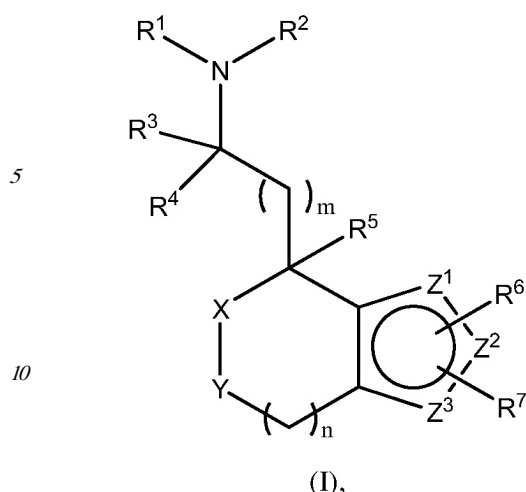
Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "тригеминальная невралгия" (TN) относится к расстройству пятого краниального (тригеминального) нерва, которое вызывает приступы сильной, стреляющей, похожей на удар электрическим током боли в областях лица, где размещены ветви нерва (в губах, в глазах, в носу, на коже черепа, на лбу, в верхней челюсти и в нижней челюсти). Она также известна как "заболевание, провоцирующее суицид".

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "комплексный региональный болевой синдром" (CRPS), ранее известный как "симпатическая рефлекторная дистрофия" (RSD), относится к хроническому болевому состоянию, при котором основным симптомом является постоянная, интенсивная несоизмеримая с тяжестью повреждения боль, которая с течением времени усиливается, а не ослабевает. Термин охватывает CRPS типа 1, который включает состояния, вызываемые повреждением ткани, а не периферического нерва, и CRPS типа 2, при котором синдром вызывается в результате полного повреждения нерва, и иногда называемого каузалгией.

Если не указано иначе, то применяемый в изобретении термин "фибромиалгия" относится к хроническому состоянию, характеризующемуся диффузной или конкретной мышечной, суставной или костной болью наряду с утомлением и рядом других симптомов. Ранее фибромиалгия была известна под другими названиями, такими как фиброзит, синдром хронической мышечной боли, психогенный ревматизм и судорога напряжения.

В. Соединения

В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

один из X и Y является O, а другой является CH₂; или оба, X и Y, являются CH₂;

один из Z¹, Z² и Z³ является S; и (i) два из Z¹, Z² и Z³ являются C; или (ii) один из Z¹, Z², и Z³ является C и один из Z¹, Z² и Z³ является N;

R¹ и R² являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) - (CH₂)_p-R⁸, где R⁸ является SO₂алкилом или SO₂арилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл или гетероарил;

R³ и R⁴ являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) - (CH₂)_p-R⁹, где R⁹ является CF₃, CN, нитро, амино, гидроксилем или циклоалкоксилем, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл; или (iv) R³ и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и R⁴ является (i) или (ii); или (v) R³ и R⁴ объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R¹ и/или R² и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, имидазолил или тиазолил);

R⁵ является (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) -(CH₂)_p-R¹⁰, где R¹⁰ является CF₃, CN, нитро, амино, гидроксилем или циклоалкоксилем, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R⁵ и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

R⁶ и R⁷ являются, каждый независимо, (i) водородом, галогеном, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом,

арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$, где R^{11} является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксилом, циклоалкоксилом, гетероарилом или гетероциклилом, каждый из которых является необязательно

замещенным; или (iii) R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклическое кольцо;

при условии, что когда один из Z^1 , Z^2 и Z^3 является N, R^7 отсутствует;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2; и

в каждом случае p равно независимо 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает определенное в описании соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

один из X и Y является O, а другой является CH_2 ; или оба, X и Y, являются CH_2 ;

два из Z^1 , Z^2 и Z^3 являются C, и один из Z^1 , Z^2 и Z^3 является S;

R^1 и R^2 являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилом, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) -

$(CH_2)_p-R^8$, где R^8 является SO_2 алкилом или SO_2 арилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл или гетероарил;

R^3 и R^4 являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилом, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) - $(CH_2)_p-R^9$, где R^9 является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксилом или циклоалкоксилом,

каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл; или (iv) R^3 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и R^4 является (i) или (ii); или (v) R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и/или R^2 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, имидазолил или тиазолил);

R^5 является (i) водородом, алкилом, алкоксилом, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$, где R^{10} является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксилом или циклоалкоксилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^5 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

R^6 и R^7 являются, каждый независимо, (i) водородом, галогеном, алкилом, алкоксилом, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или

(ii) $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{11}$, где R^{11} является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксил, циклоалкоксил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклическое кольцо;
 m равно 0, 1 или 2;
 n равно 0, 1 или 2; и
 в каждом случае p равно независимо 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления X является O, и Y является CH_2 . В одном варианте осуществления X является CH_2 , и Y является O. В одном варианте осуществления оба, X, и Y, являются CH_2 .

В одном варианте осуществления Z^1 является S. В одном варианте осуществления Z^2 является S. В одном варианте осуществления Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 и Z^2 являются C, и Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 и Z^3 являются C, и Z^2 является S. В одном варианте осуществления Z^2 и Z^3 являются C, и Z^1 является S. В одном варианте осуществления Z^1 является N, Z^2 является C, и Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 является C, Z^2 является N, и Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 является N, Z^2 является S, и Z^3 является C. В одном варианте осуществления Z^1 является C, Z^2 является S и Z^3 является N. В одном варианте осуществления Z^1 является S, Z^2 является N, и Z^3 является C. В одном варианте осуществления Z^1 является S, Z^2 является C, и Z^3 является N. В одном варианте осуществления, когда один из Z^1 , Z^2 и Z^3 является N, R^7 отсутствует и R^6 замещает кольцевой углеродный атом.

В одном варианте осуществления R^1 является водородом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^1 является алкилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным алкоксил. В одном варианте осуществления R^1 является алкоксил. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте осуществления R^1 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^1 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте осуществления R^1 является арилом. В одном варианте осуществления R^1 является необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления

R^1 является аралкилом. В одном варианте осуществления R^1 является -
 $(CH_2)_p-SO_2$ алкилом, где алкил является необязательно замещенным. В одном варианте
 осуществления R^1 является $-(CH_2)_p-SO_2$ алкилом. В одном варианте осуществления R^1
 является $-(CH_2)_p-SO_2$ арилом, где арил является необязательно замещенным. В одном
 варианте осуществления R^1 является $-(CH_2)_p-SO_2$ арилом. В одном варианте
 осуществления R^1 является C_1-C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью
 $-SO_2$ алкила или $-SO_2$ арила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен.
 В одном варианте осуществления R^1 является C_1-C_4 алкилом, необязательно замещенным
 с помощью $-SO_2$ алкила или $-SO_2$ арила. В одном варианте осуществления алкил,
 алкоксил, аминоалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены с
 помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^2 является водородом. В одном варианте
 осуществления R^2 является необязательно замещенным алкилом. В одном варианте
 осуществления R^2 является алкилом. В одном варианте осуществления R^2 является
 необязательно замещенным алкоксилем. В одном варианте осуществления R^2 является
 алкоксилем. В одном варианте осуществления R^2 является необязательно замещенным
 аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^2 является аминоалкилом. В одном
 варианте осуществления R^2 является необязательно замещенным алкенилом. В одном
 варианте осуществления R^2 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^2
 является необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^2
 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^2 является необязательно
 замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^2 является циклоалкилом.
 В одном варианте осуществления R^2 является необязательно замещенным
 циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^2 является циклоалкилалкилом.
 В одном варианте осуществления R^2 является необязательно замещенным арилом. В
 одном варианте осуществления R^2 является арилом. В одном варианте осуществления
 R^2 является необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления
 R^2 является аралкилом. В одном варианте осуществления R^2 является -
 $(CH_2)_p-SO_2$ алкилом, где алкил является необязательно замещенным. В одном варианте
 осуществления R^2 является $-(CH_2)_p-SO_2$ алкилом. В одном варианте осуществления R^2
 является $-(CH_2)_p-SO_2$ арилом, где арил является необязательно замещенным. В одном
 варианте осуществления R^2 является $-(CH_2)_p-SO_2$ арилом. В одном варианте
 осуществления R^2 является C_1-C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью
 $-SO_2$ алкила или $-SO_2$ арила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен.
 В одном варианте осуществления R^2 является C_1-C_4 алкилом, необязательно замещенным
 с помощью $-SO_2$ алкила или $-SO_2$ арила. В одном варианте осуществления алкил,

алкоксил, аминоалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил.

В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, где R^9 является CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксильной или циклоалкоксильной группой, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл; или (iv) R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и R^4 является (i) или (ii); или (v) R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, имидазолил).

В одном варианте осуществления R^3 является водородом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^3 является алкилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным алкоксилем. В одном варианте осуществления R^3 является алкоксилем. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте осуществления R^3 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^3 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте осуществления R^3 является арилом. В одном варианте осуществления R^3 является необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления R^3 является аралкилом. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p-CF_3$. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p-CN$. В одном варианте осуществления

R^3 является $-(CH_2)_p$ -нитро. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p$ -амино, где амино является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p$ -амино. В одном варианте осуществления R^3 является -

$(CH_2)_p$ -гидроксилом, где гидроксил является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом, где циклоалкоксил является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^3 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом. В одном варианте осуществления R^3 является C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксила или циклоалкоксила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен. В одном варианте осуществления R^3 является C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксила или циклоалкоксила. В одном варианте осуществления алкил, алкоксил, аминоалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены с помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^4 является водородом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^4 является алкилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным алкоксилом. В одном варианте осуществления R^4 является алкоксилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте осуществления R^4 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^4 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^4 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте осуществления R^4 является арилом. В одном варианте осуществления R^4 является необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления R^4 является аралкилом. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ - CF_3 . В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -CN. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -нитро. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -амино, где амино является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -амино. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом, где гидроксил является необязательно замещенным. В одном

варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом, где циклоалкоксил является
 5 необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^4 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом. В одном варианте осуществления R^4 является C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксила или циклоалкоксила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен. В одном
 10 варианте осуществления R^4 является C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным с помощью CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксила или циклоалкоксил. В одном варианте осуществления алкил, алкоксил, aminoалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены с помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они
 15 присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил. В одном варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил. В одном варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный
 20 гетероцикл. В одном варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

В одном варианте осуществления R^3 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и R^4 является (i)
 25 водородом, алкилом, алкоксил, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, где R^9 является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксилом или циклоалкоксилом, каждый из которых является необязательно замещенным. В
 30 одном варианте осуществления R^3 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, и R^4 является (i) водородом, алкилом, алкоксил, aminoалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом; или (ii) $-(CH_2)_p-R^9$, где R^9 является CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксилом
 35 или циклоалкоксилом.

В одном варианте осуществления R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, имидазол). Для специалиста в этой области является
 40 очевидным, что когда R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил, этот вариант осуществления мог бы быть описан следующим образом: один из R^3 и R^4 отсутствует, а другой из R^3 и R^4 вместе с R^1 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил
 45 (например, имидазол), который замещен с помощью R^2 (например, с помощью заместителя на кольцевом атоме азота). В одном варианте осуществления R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и атомами, к которым

они присоединены, образуют гетероарил. Примеры гетероарила включают, но этим не ограничивая, имидазолил, пирролил, бензимидазолил или индазолил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 также объединяют с образованием двойной связи и вместе с R^3 и R^4 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, тиазол). Для специалиста в этой области является очевидным, что когда R^1 и R^2 также объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^3 и R^4 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил, этот вариант осуществления мог бы быть описан следующим образом: один из R^3 и R^4 отсутствует, и один из R^1 и R^2 отсутствует, а другой из R^3 и R^4 вместе с другим из R^1 и R^2 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил (например, тиазол). В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 также объединяют с образованием двойной связи и вместе с R^3 и R^4 и атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. Примеры гетероарила включают, но этим не ограничивая, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридил или бензоксазолил. В одном варианте осуществления R^1 , R^2 , R^3 и R^4 объединяют вместе с атомами, к которым они присоединены, и они образуют необязательно замещенный гетероарил (например, имидазол или тиазол).

В одном варианте осуществления R^5 является водородом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^5 является алкилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным алкоксилем. В одном варианте осуществления R^5 является алкоксилем. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является аминоалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте осуществления R^5 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^5 является алкинилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является циклоалкилалкилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте осуществления R^5 является арилом. В одном варианте осуществления R^5 является необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления R^5 является аралкилом. В одном варианте осуществления R^5 является $-(CH_2)_p-CF_3$. В одном варианте осуществления R^5 является $-(CH_2)_p-CN$. В одном варианте осуществления R^5 является $-(CH_2)_p$ -нитро. В одном варианте осуществления R^5 является $-(CH_2)_p$ -амино, где амино является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^5

является $-(\text{CH}_2)_p$ -амино. В одном варианте осуществления R^5 является -
 $(\text{CH}_2)_p$ -гидроксилом, где гидроксил является необязательно замещенным. В одном
 5 варианте осуществления R^5 является $-(\text{CH}_2)_p$ -гидроксилом. В одном варианте
 осуществления R^5 является $-(\text{CH}_2)_p$ -циклоалкоксилом, где циклоалкоксил является
 необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^5 является -
 $(\text{CH}_2)_p$ -циклоалкоксилом. В одном варианте осуществления R^5 является C_1 - C_4 алкилом,
 10 необязательно замещенным с помощью CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксила или
 циклоалкоксила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен. В одном
 варианте осуществления R^5 является C_1 - C_4 алкилом, необязательно замещенным с
 помощью CF_3 , CN, нитро, amino, гидроксила или циклоалкоксила. В одном варианте
 15 осуществления алкил, алкоксил, aminoалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил
 необязательно замещены с помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^5 и R^1 вместе с атомами, к которым они
 присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. В одном варианте
 20 осуществления R^5 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют
 гетероцикл.

В одном варианте осуществления R^6 является водородом. В одном варианте
 осуществления R^6 является галогеном. В одном варианте осуществления R^6 является
 25 необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^6 является
 алкилом. В одном варианте осуществления R^6 является необязательно замещенным
 алкоксилом. В одном варианте осуществления R^6 является алкоксилом. В одном
 варианте осуществления R^6 является необязательно замещенным aminoалкилом. В
 30 одном варианте осуществления R^6 является aminoалкилом. В одном варианте
 осуществления R^6 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте
 осуществления R^6 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^6 является
 необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^6 является
 35 алкинилом. В одном варианте осуществления R^6 является необязательно замещенным
 циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^6 является циклоалкилом. В одном
 варианте осуществления R^6 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом.
 В одном варианте осуществления R^6 является циклоалкилалкилом. В одном варианте
 40 осуществления R^6 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте
 осуществления R^6 является арилом. В одном варианте осуществления R^6 является
 необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления R^6 является
 аралкилом. В одном варианте осуществления R^6 является $-(\text{CH}_2)_p$ - CF_3 . В одном варианте
 45 осуществления R^6 является $-(\text{CH}_2)_p$ -CN. В одном варианте осуществления R^6 является
 $-(\text{CH}_2)_p$ -нитро. В одном варианте осуществления R^6 является $-(\text{CH}_2)_p$ -амино, где amino

является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^6 является -
 $(CH_2)_p$ -амино. В одном варианте осуществления R^6 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом, где
 гидроксил является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^6
 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом. В одном варианте осуществления R^6 является -
 $(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом, где циклоалкоксил является необязательно замещенным. В
 одном варианте осуществления R^6 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксилом. В одном варианте
 осуществления R^6 является $-(CH_2)_p$ -гетероарилом, где гетероарил является необязательно
 замещенным. В одном варианте осуществления R^6 является $-(CH_2)_p$ -гетероарилом. В
 одном варианте осуществления R^6 является $-(CH_2)_p$ -гетероциклилом, где гетероциклил
 является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^6 является -
 $(CH_2)_p$ -гетероциклилом. В одном варианте осуществления алкил, алкоксил, аминоалкил,
 алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены с помощью одного или более
 галогенов.

В одном варианте осуществления R^7 является водородом. В одном варианте
 осуществления R^7 является галогеном. В одном варианте осуществления R^7 является
 необязательно замещенным алкилом. В одном варианте осуществления R^7 является
 алкилом. В одном варианте осуществления R^7 является необязательно замещенным
 алкоксилом. В одном варианте осуществления R^7 является алкоксилом. В одном
 варианте осуществления R^7 является необязательно замещенным аминоалкилом. В
 одном варианте осуществления R^7 является аминоалкилом. В одном варианте
 осуществления R^7 является необязательно замещенным алкенилом. В одном варианте
 осуществления R^7 является алкенилом. В одном варианте осуществления R^7 является
 необязательно замещенным алкинилом. В одном варианте осуществления R^7 является
 алкинилом. В одном варианте осуществления R^7 является необязательно замещенным
 циклоалкилом. В одном варианте осуществления R^7 является циклоалкилом. В одном
 варианте осуществления R^7 является необязательно замещенным циклоалкилалкилом.
 В одном варианте осуществления R^7 является циклоалкилалкилом. В одном варианте
 осуществления R^7 является необязательно замещенным арилом. В одном варианте
 осуществления R^7 является арилом. В одном варианте осуществления R^7 является
 необязательно замещенным аралкилом. В одном варианте осуществления R^7 является
 аралкилом. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -CF₃. В одном варианте
 осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -CN. В одном варианте осуществления R^7 является
 $-(CH_2)_p$ -нитро. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -амино, где амино
 является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^7 является -
 $(CH_2)_p$ -амино. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гидроксилом, где

гидроксил является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гидроксильной группой. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксильной группой, где циклоалкоксил является необязательно замещенным. В
 5 одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -циклоалкоксильной группой. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гетероарильной группой, где гетероарил является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гетероарильной группой. В
 10 одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гетероциклической группой, где гетероциклическая группа является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^7 является $-(CH_2)_p$ -гетероциклической группой. В одном варианте осуществления алкил, алкоксил, аминоалкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены с помощью одного или более галогенов.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они
 20 присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют частично насыщенный необязательно замещенный циклоалкил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они
 25 присоединены, образуют частично насыщенный циклоалкил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклическую группу. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления m равно 0. В одном варианте осуществления m равно 1. В одном варианте осуществления m равно 2.

В одном варианте осуществления n равно 0. В одном варианте осуществления n равно 1. В одном варианте осуществления n равно 2.

35 В одном варианте осуществления r является 0. В одном варианте осуществления r является 1. В одном варианте осуществления r является 2.

В одном варианте осуществления по меньшей мере, один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ и R^7 не является водородом. В одном варианте осуществления по меньшей мере один из
 40 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 не является водородом (например, когда R^7 отсутствует). В одном варианте осуществления по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 и R^7 не является водородом. В одном варианте осуществления по меньшей мере, один из R^1, R^2, R^3, R^4 и R^6 не является водородом (например, когда R^7 отсутствует). В одном варианте осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 не является водородом. В одном варианте осуществления по меньшей мере один из R^3 и R^4 не является водородом. В одном варианте осуществления по меньшей мере один из R^6 и R^7 не является водородом.

В одном варианте осуществления, когда R^5 не является водородом, по меньшей мере один из R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 и R^7 не является водородом. В одном варианте осуществления, когда R^5 не является водородом, по меньшей мере, один из R^1, R^2, R^3, R^4 и R^6 не является водородом (например, когда R^7 отсутствует). В одном варианте осуществления R^5 не является гидроксилом. В одном варианте осуществления R^5 не является замещенным гидроксилом (например, алкоксилем). В одном варианте осуществления R^5 не является алкилом. В одном варианте осуществления R^5 не является метилом.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 не являются необязательно замещенным ацилом. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 не являются необязательно замещенным амидом. В одном варианте осуществления R^{11} не является необязательно замещенным амидом. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 не являются необязательно замещенным ацилом. В одном варианте осуществления R^{11} не является необязательно замещенным ацилом.

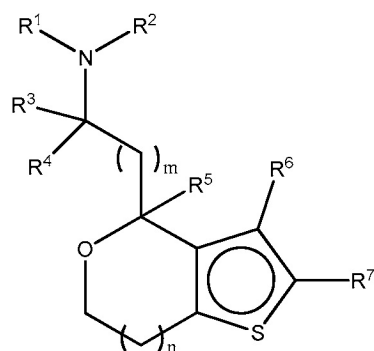
В одном варианте осуществления, когда X и Y являются CH_2, R^3 и R^4 не объединяют вместе с R^1 или R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца (например, имидазола или имидазолина). В одном варианте осуществления, когда X и Y являются CH_2, R^3 и R^4 не объединяют вместе с R^1 и R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца (например, тиазола).

В одном варианте осуществления, когда X и Y являются CH_2, R^1 (или R^2) и R^5 не объединяют вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца (например, пирролидина или азетидина).

В одном варианте осуществления, когда любой один из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ или R^7 является алкилом или циклоалкилом, алкил или циклоалкил является необязательно замещенным с помощью одного или более галогенов (например, фтора).

Любая из комбинаций X, Y, $Z^1, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, n$ и p входит в объем этого изобретения и конкретно предлагается изобретением.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIa):



(IIa),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m$ и n определены в описании изобретения.

В одном варианте осуществления m равно 0 или 1. В одном варианте осуществления

n равно 1 или 2. В одном варианте осуществления m равно 0, и n равно 1. В одном варианте осуществления n равно 0 или 1. В одном варианте осуществления n равно 0.

В одном варианте осуществления R^5 является водородом.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом, C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, н-пропилом или изопропилом)), или C_3 - C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, н-пропилом или изопропилом)). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, C_1 - C_4 алкилом, где один или более водородов в алкиле замещены на дейтерий (например, CD_3).

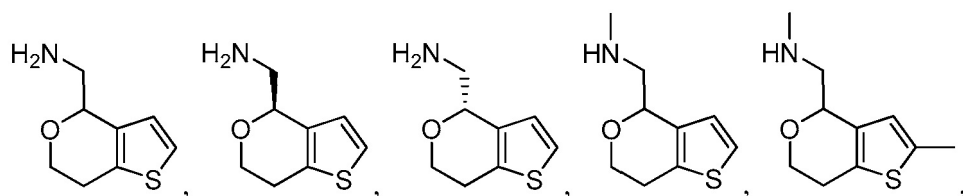
В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются водородом или C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, н-пропилом или изопропилом)). В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются водородом.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, галогеном (например, F или Cl), C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом, пропилом или CF_3), арилом (например, фенилом), гетероарилом (например, пиридилом), гетероциклом (например, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом), алкоксилем (например, OMe) или аминоалкилом (например, NMe_2), каждый из которых является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, галогеном, C_1 - C_4 алкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклом, алкоксилем или аминоалкилом. В одном варианте осуществления C_1 - C_4 алкил является необязательно замещенным с помощью одного или более фтора.

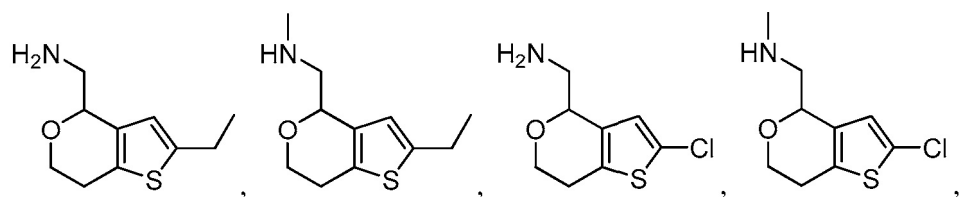
В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, фтором, хлором, метилом, CF_3 , этилом, пропилом, изопропилом, фенилом, пиридилом, пирролидинилом, пиперидинилом, морфолинилом, метоксилем или диметиламином.

Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

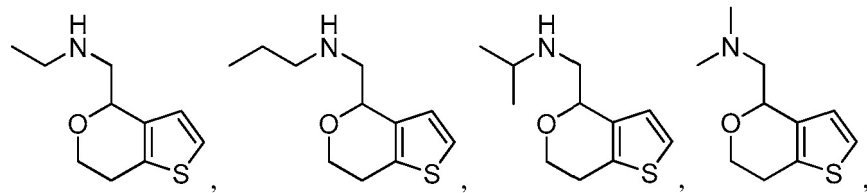
5



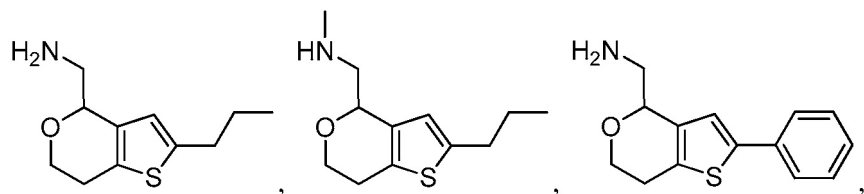
10



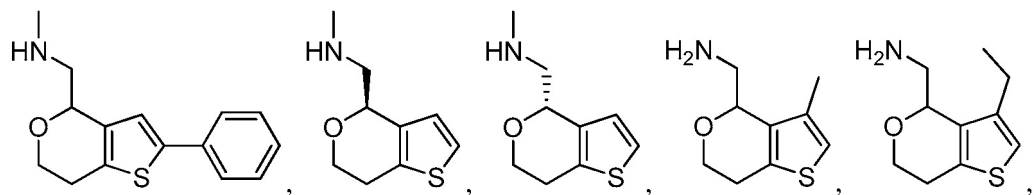
15



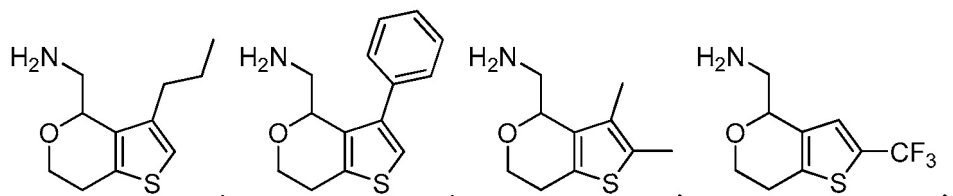
20



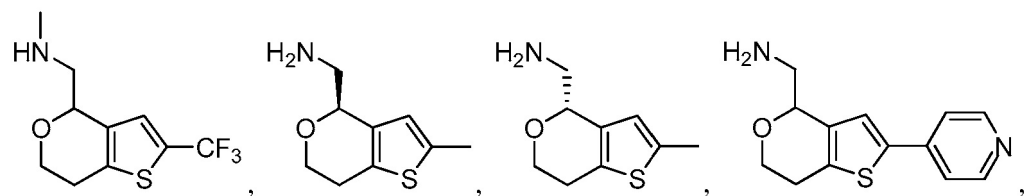
25



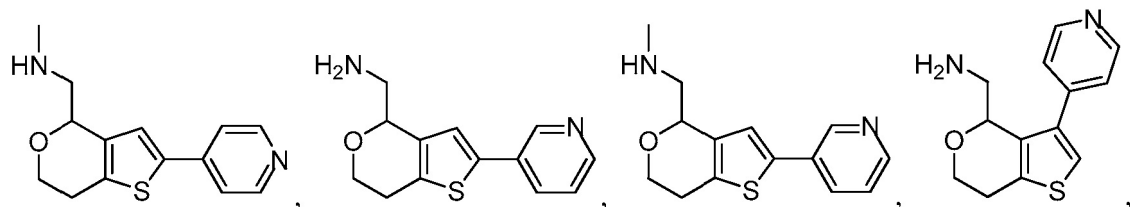
30



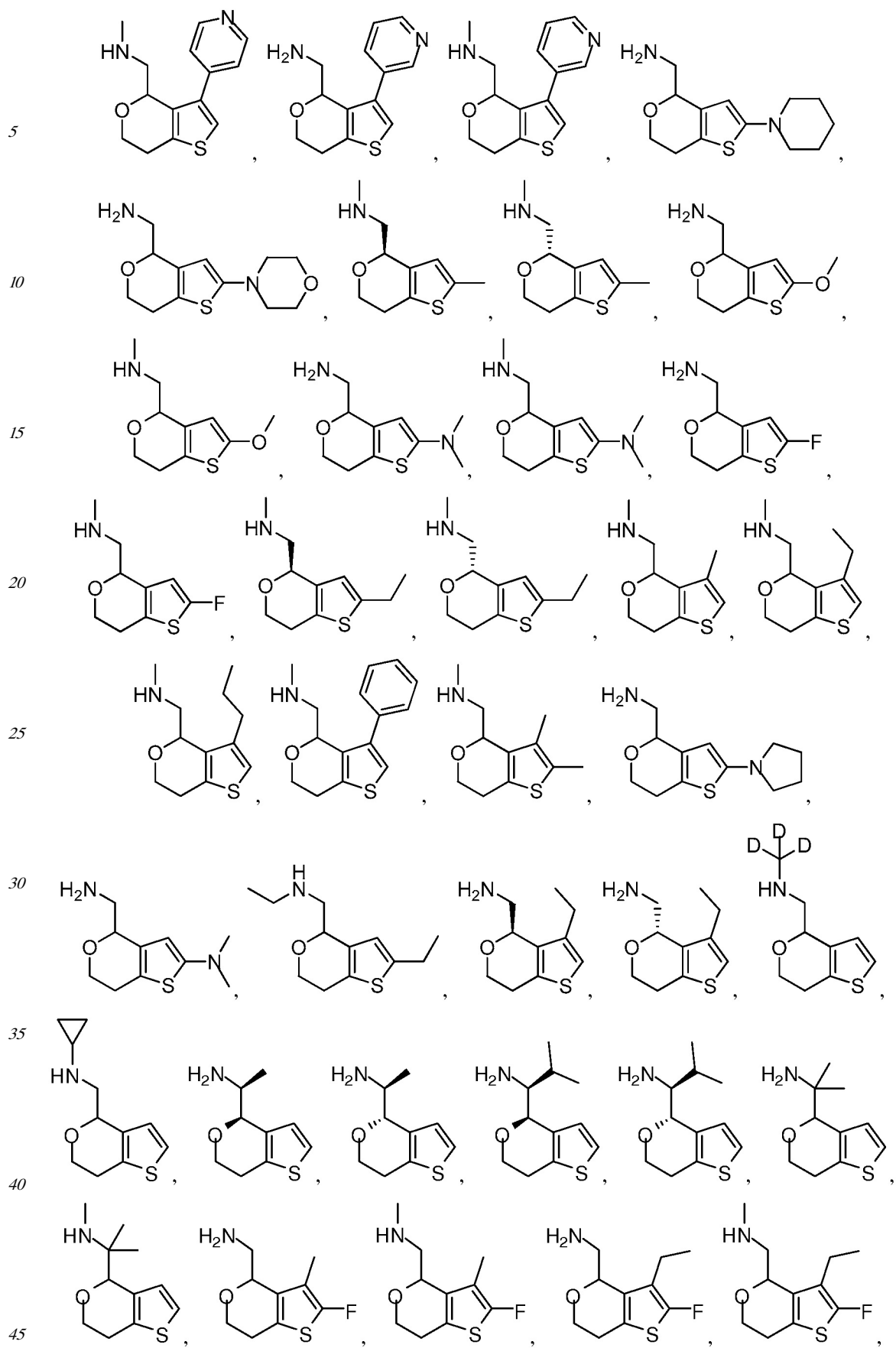
35

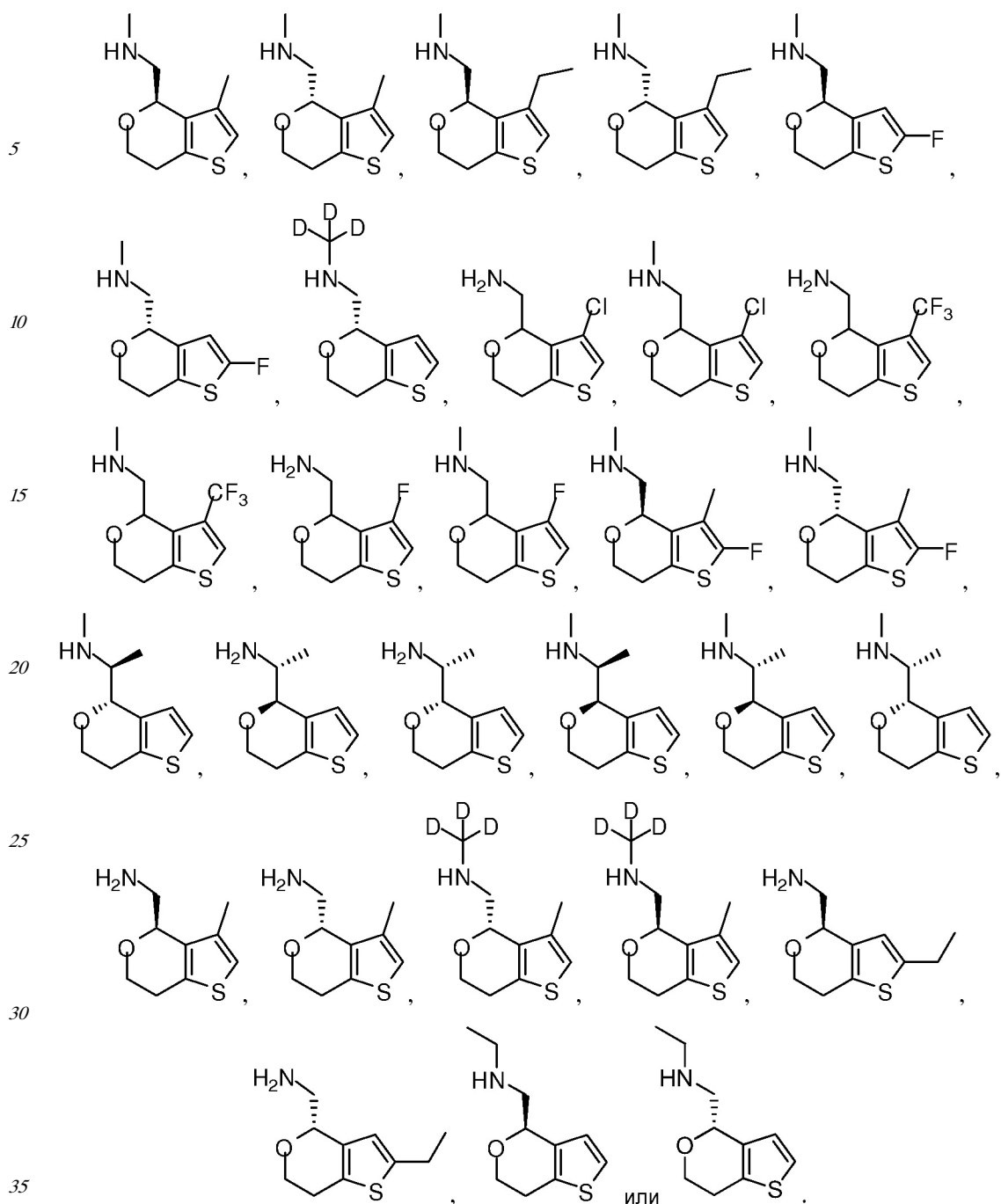


40

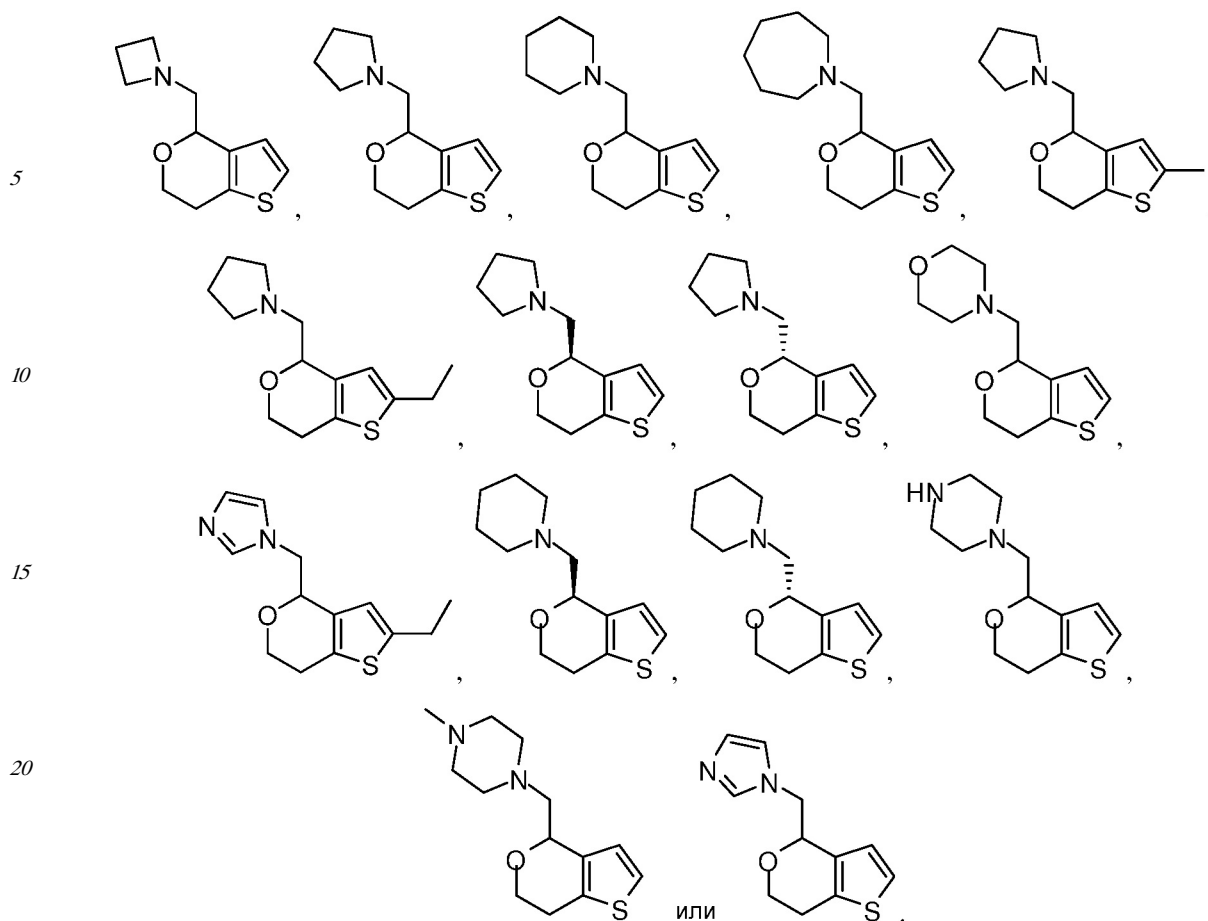


45

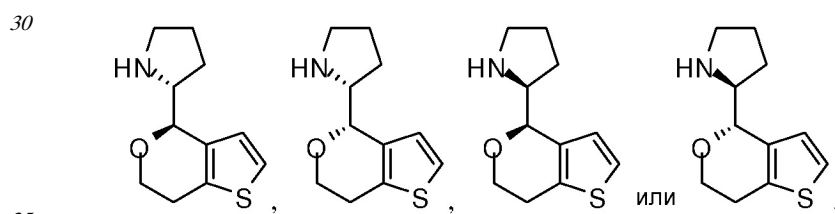




В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, каждый из которых является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл. Примеры включают, но этим не ограничивая, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, морфолинил, имидазолил, пиперазинил и N-метилпиперазинил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

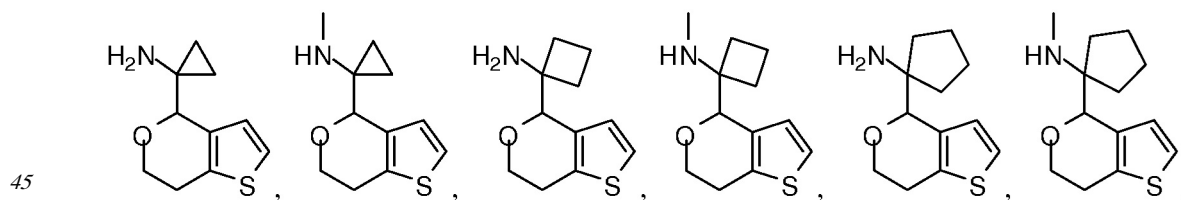


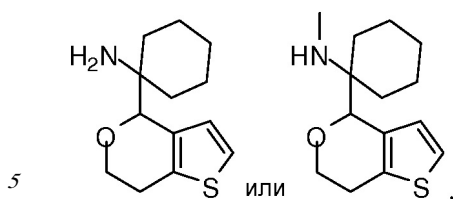
25 В одном варианте осуществления R^1 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо (например, пирролидин, включая, например, незамещенный пирролидин и N-метилпирролидин). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



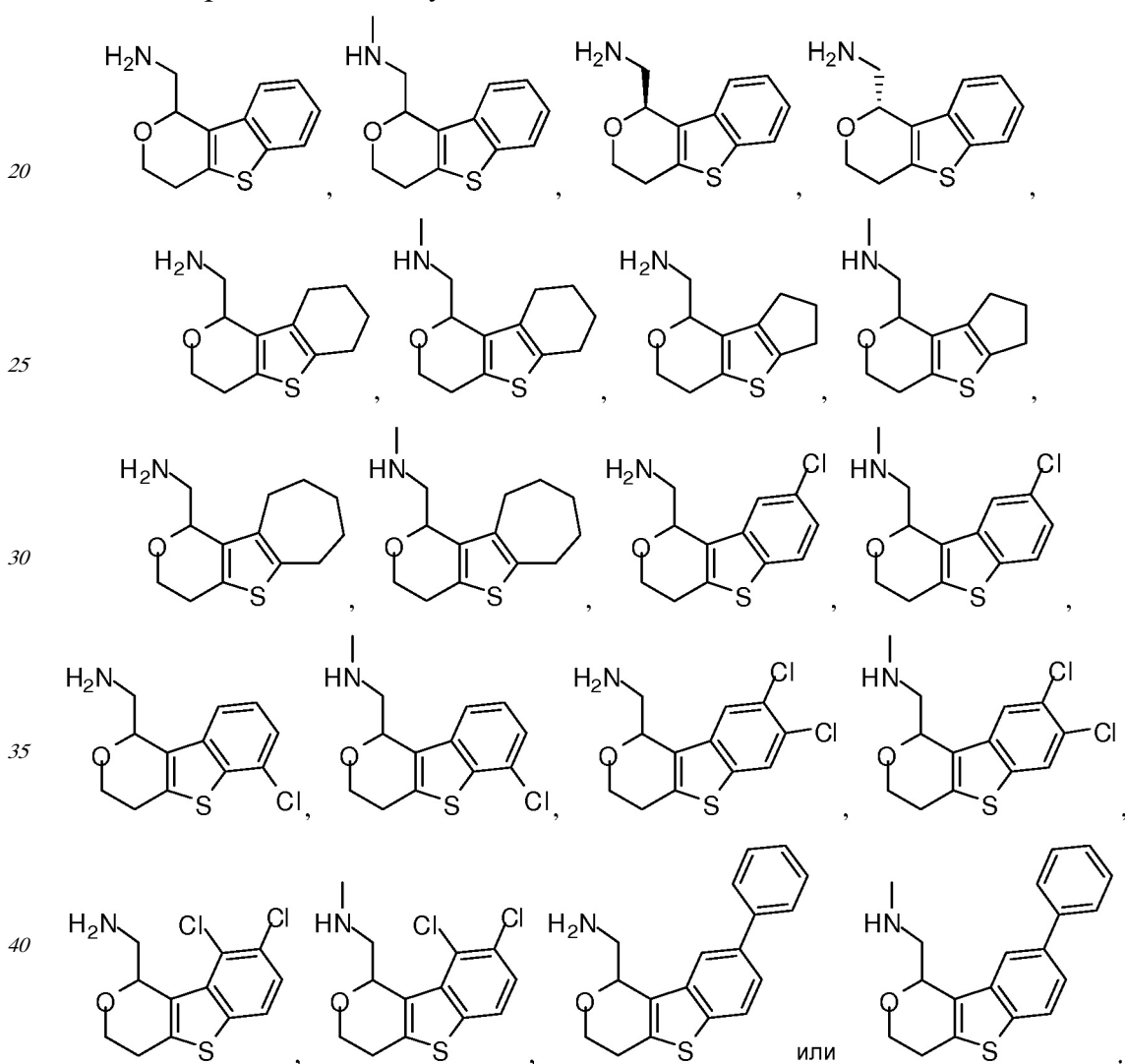
35 В одном варианте осуществления R^3 и R^4 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил) или гетероциклическое (например, тетрагидрофуранильное) кольцо, каждое из которых является необязательно замещенным. Конкретные примеры

40 включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



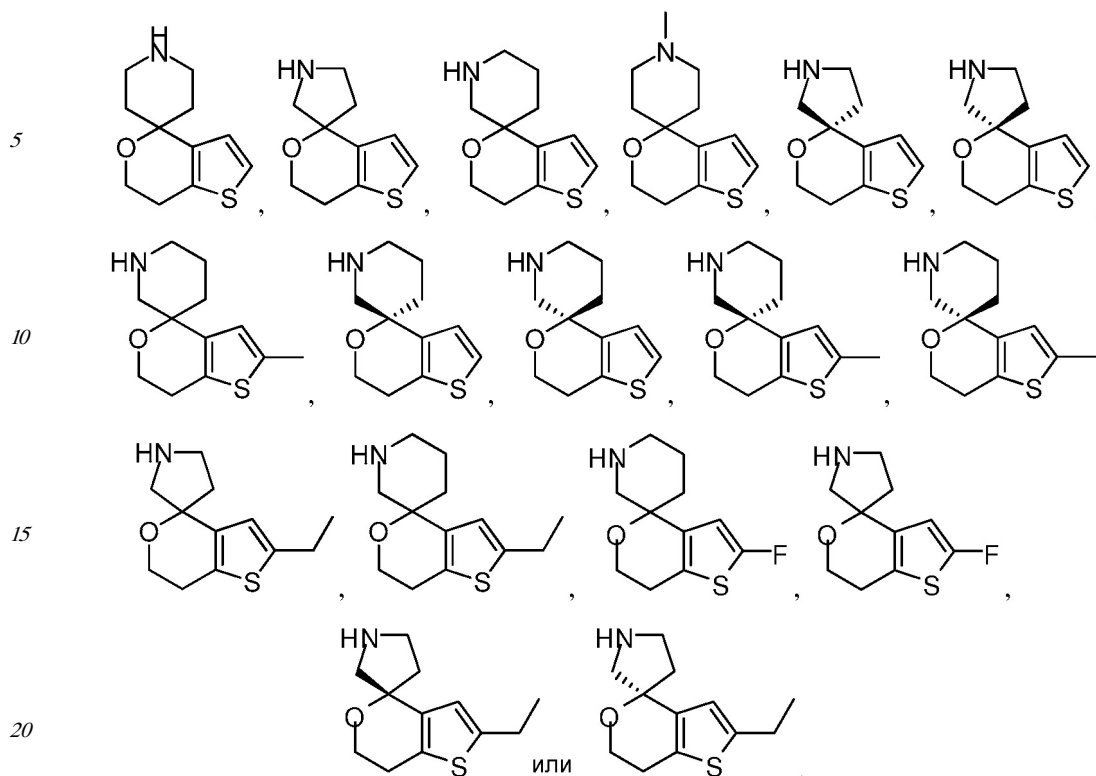


В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил (например, фенил) или циклоалкильное (например, 5-, 6- или 7-членное) кольцо, каждое из которых является необязательно замещенным (например, одним или более галогеном или фенилом). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил. В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил. Примеры включают, но этим не ограничивая, фенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

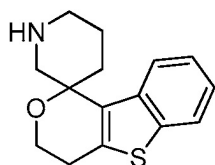


В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл. Примеры включают, но этим не ограничивая, пирролидинил и пиперидинил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие

соединения:



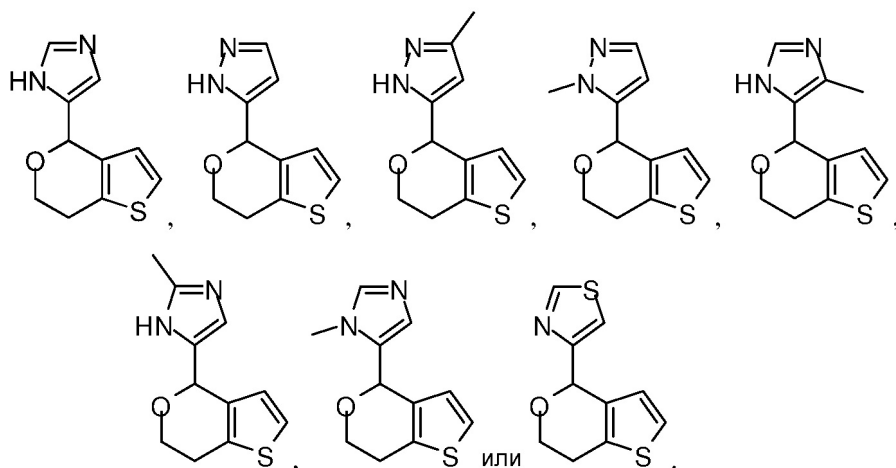
В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидинил), и R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил (например, фенил). В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, и R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



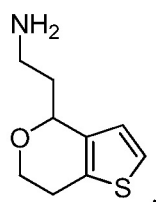
35 В одном варианте осуществления m равно 0, и R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и/или R^2 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил. В одном варианте осуществления гетероарил содержит один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S. Примеры включают, но этим не ограничивая, имидазолил, пиразолил или тиазолил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

40

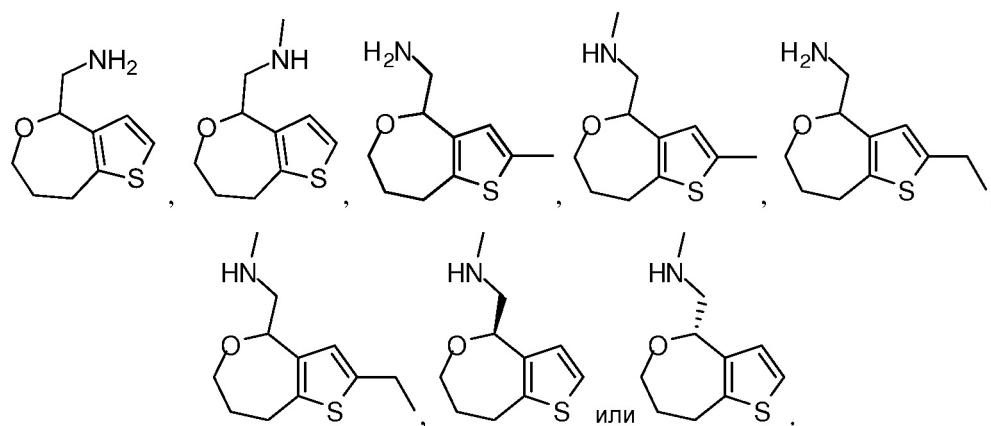
45



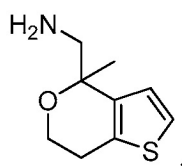
В одном варианте осуществления m равно 1. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующее соединение:



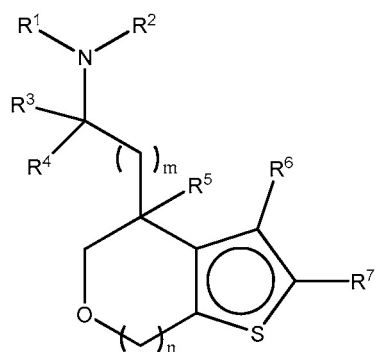
В одном варианте осуществления n равно 2. В одном варианте осуществления R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



В одном варианте осуществления R^5 является алкилом. В одном варианте осуществления R^5 является C_1 - C_4 алкилом. В одном варианте осуществления R^5 является метилом. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующее соединение:



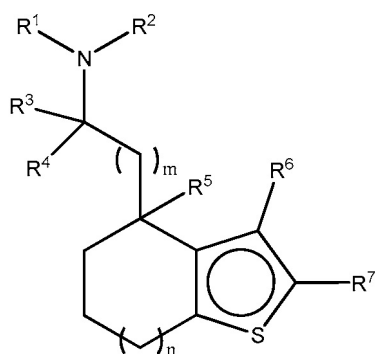
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIb):



(IIb),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

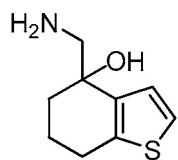
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIc):



(IIc),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

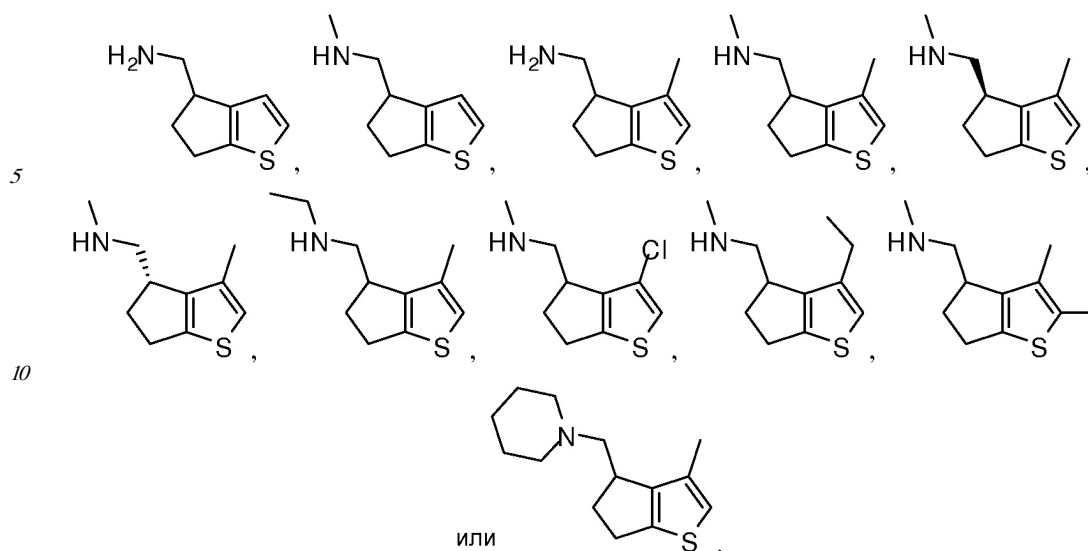
В одном варианте осуществления R^5 является OH. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующее соединение:



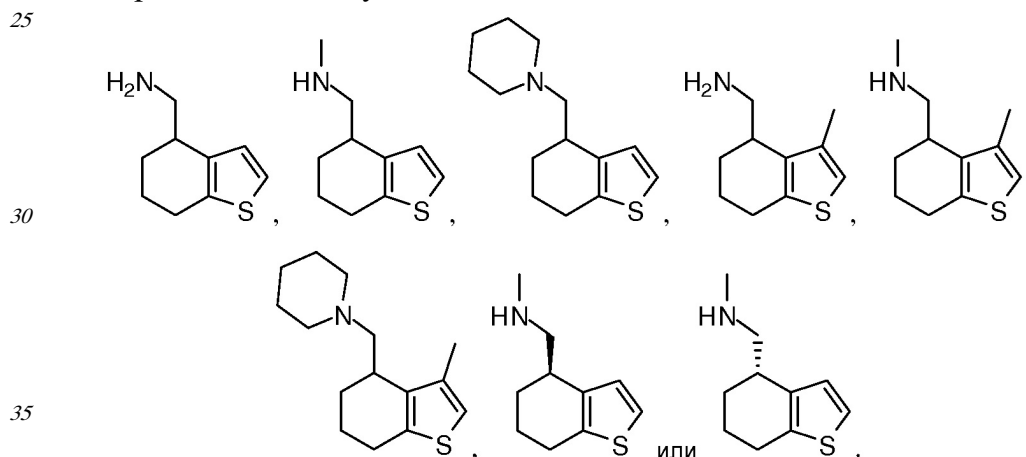
В одном варианте осуществления R^5 является водородом.

В одном варианте осуществления n равно 0. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4

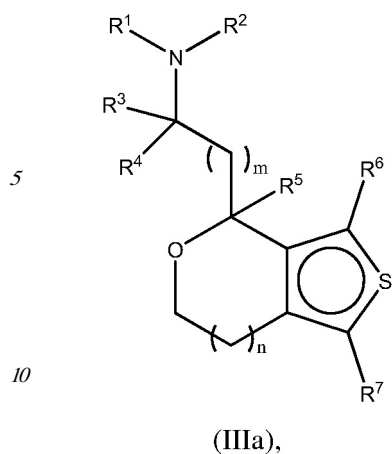
алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, галогеном (например, F или Cl) или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



В одном варианте осуществления n равно 1. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидинил). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

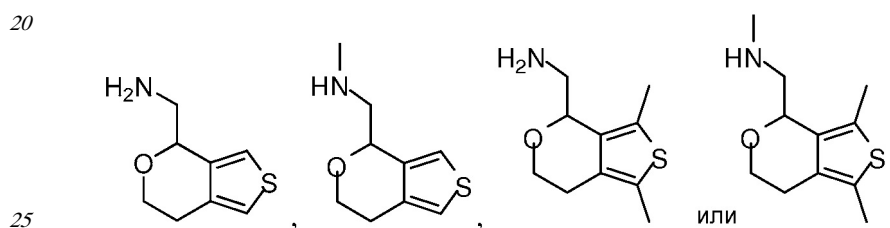


В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIIa):

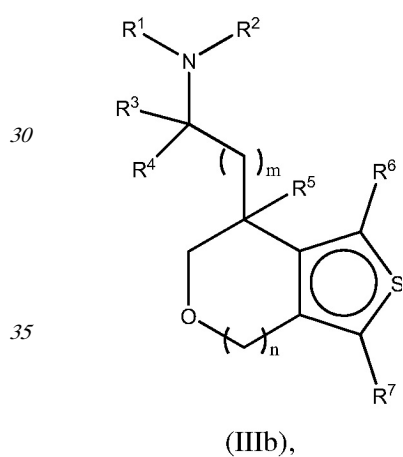


или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

В одном варианте осуществления R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

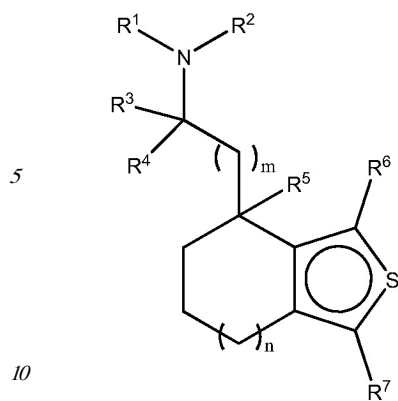


В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIIb):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

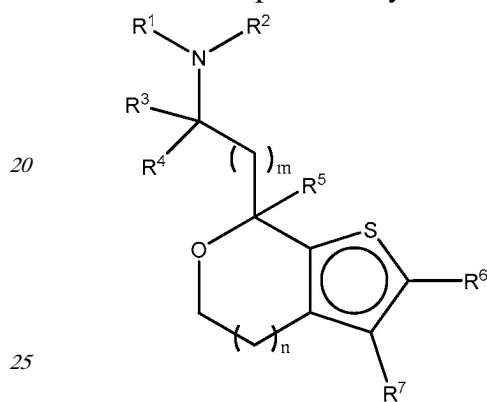
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IIIc):



(IIIc),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IVa):



(IVa),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

В одном варианте осуществления m равно 0 или 1. В одном варианте осуществления n равно 1 или 2. В одном варианте осуществления m равно 0, и n равно 1. В одном варианте осуществления n равно 0 или 1. В одном варианте осуществления n равно 0.

В одном варианте осуществления R^5 является водородом.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом, C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, *n*-пропилом или изопропилом)), или C_3 - C_6 циклоалкилом (например, циклопропилом). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, *n*-пропилом или изопропилом)). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, C_1 - C_4 алкилом, где один или более водородов в алкиле замещены на дейтерий (например, CD_3).

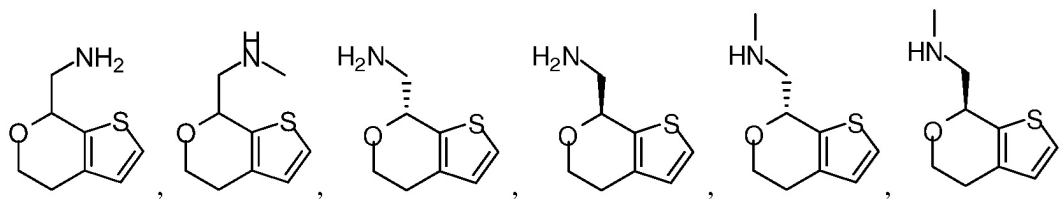
В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются водородом или C_1 - C_4 алкилом (например, метилом, этилом или пропилом (например, *n*-пропилом или изопропилом)).

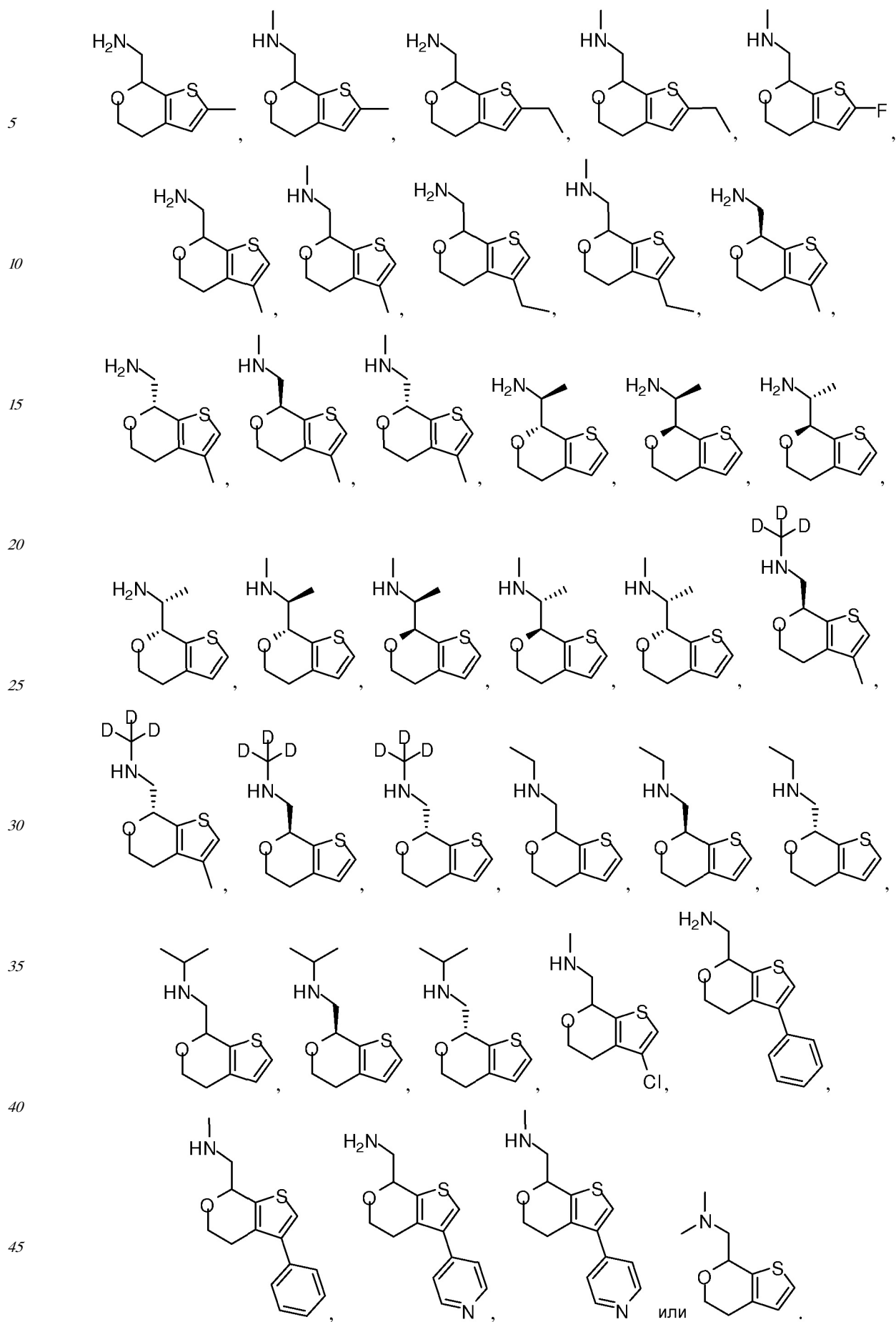
В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются водородом.

В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом,

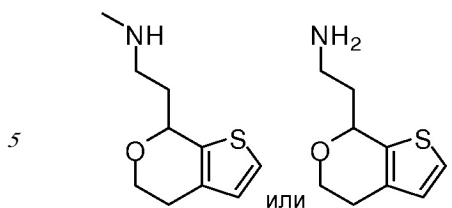
галогеном (например, F или Cl), C₁-C₄ алкилом (например, метилом, этилом, пропилом или CF₃), арилом (например, фенилом), гетероарилом (например, пиридилом), гетероциклилом (например, пирролидинилом, пиперидинилом или морфолинилом), алкоксилом (например, OMe) или аминоалкилом (например, NMe₂), каждый из которых является необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R⁶ и R⁷ являются, каждый независимо, водородом, галогеном, C₁-C₄ алкилом, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, алкоксилом или аминоалкилом. В одном варианте осуществления C₁-C₄ алкил является необязательно замещенным с помощью одного или более фторов. В одном варианте осуществления R₆ и R₇ являются, каждый независимо, водородом, фтором, хлором, метилом, CF₃, этилом, пропилом, изопропилом, фенилом, пиридилом, пирролидинилом, пиперидинилом, морфолинилом, метоксилом или диметиламином.

Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

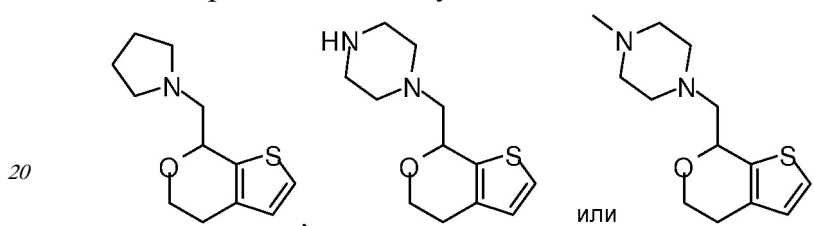




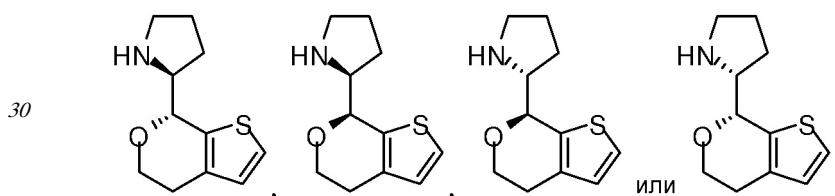
этим не ограничивая, следующие соединения:



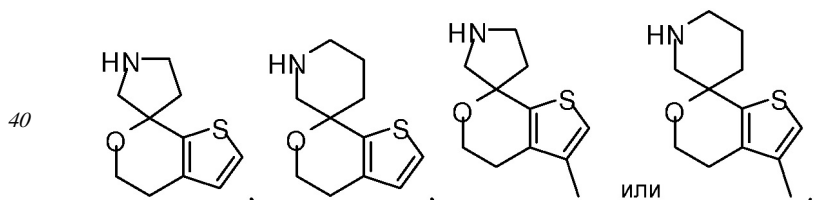
В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, каждый из которых является
10
необязательно замещенным. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл (например, пирролидинил или пиперидинил). Примеры включают, но
этим не ограничивая, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, морфолинил, имидазолил, пиперазинил и N-метилпиперазинил. Конкретные примеры включают, но
15
этим не ограничивая, следующие соединения:



В одном варианте осуществления R^1 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо
25
(например, пирролидин, включая, например, незамещенный пирролидин и N-метилпирролидин). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

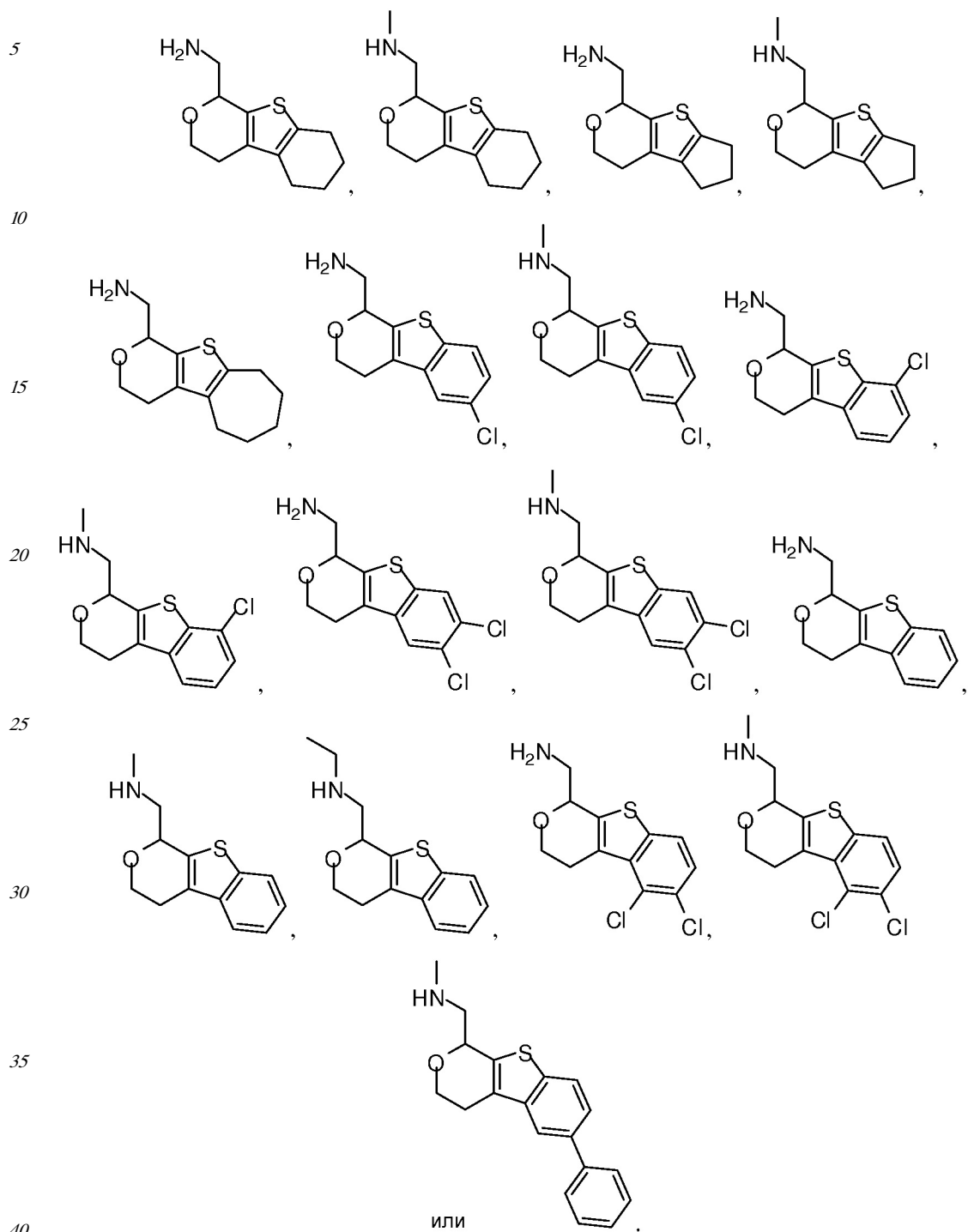


В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл. Примеры включают,
35
но этим не ограничивая, пирролидинил и пиперидинил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

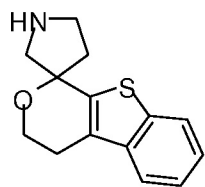


В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил (например, фенил) или циклоалкильное (например, 5-,
45
6- или 7-членное) кольцо, каждое из которых является необязательно замещенным (например, с помощью одного или более галогенов или фенилов). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

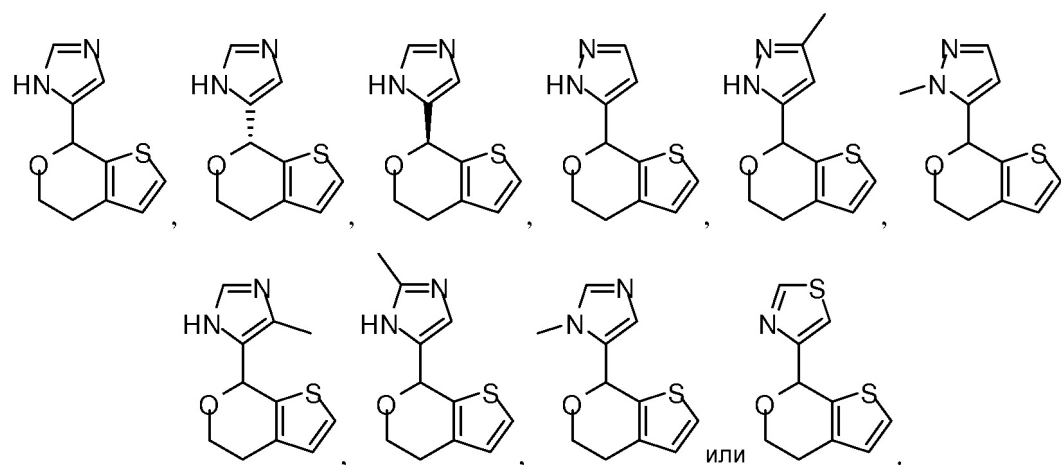
необязательно замещенный арил. Примеры включают, но этим не ограничивая, фенил, цикlopентенил, циклогексенил и циклогептенил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



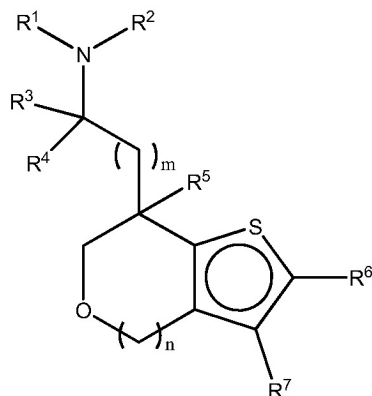
В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил (например, пирролидинил), и R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил (например, фенил). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующее соединение:



В одном варианте осуществления m равно 0, и R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и/или R^2 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил. В одном варианте осуществления гетероарил содержит один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S. Примеры включают, но этим не ограничивая, имидазолил, пиразолил или тиазолил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующее соединение:



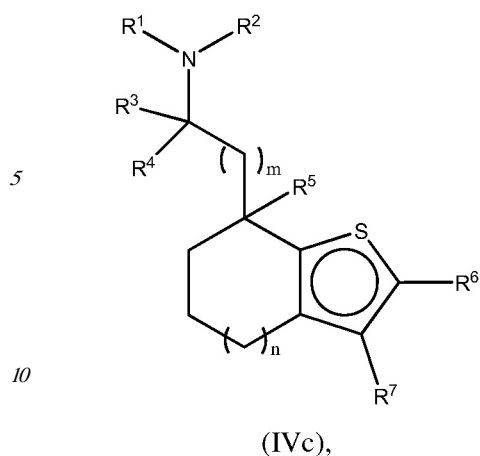
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IVb):



(IVb),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

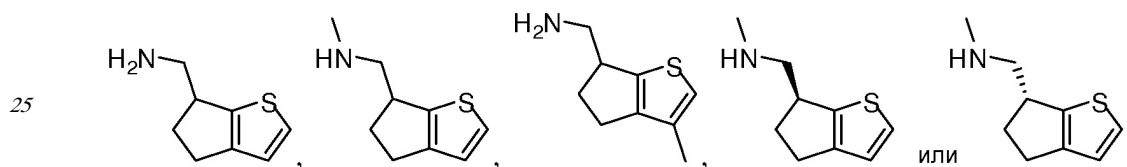
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (IVc):



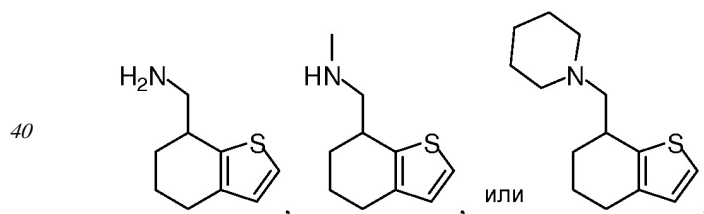
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n определены в описании изобретения.

В одном варианте осуществления n равно 0. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, галогеном (например, F или Cl) или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом).

Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

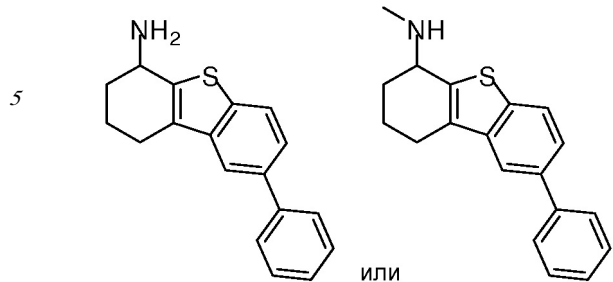


В одном варианте осуществления n равно 1. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл (например, пиперидинил). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:

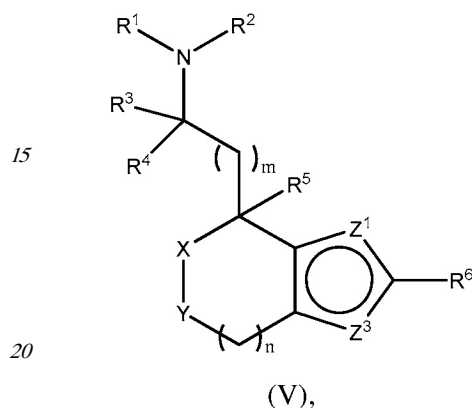


В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил (например, фенил) или циклоалкильное (например, 5-, 6- или 7-членное) кольцо, каждое из которых является необязательно замещенным (например, с помощью одного или более галогенов или фенилов). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил. Примеры включают, но этим не ограничивая, фенил,

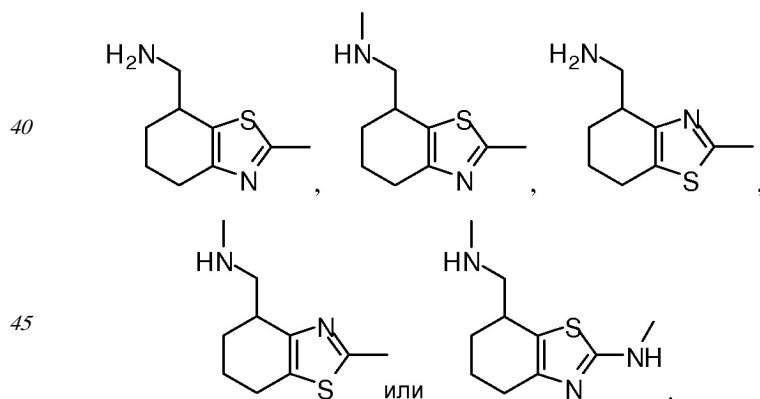
циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил. Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



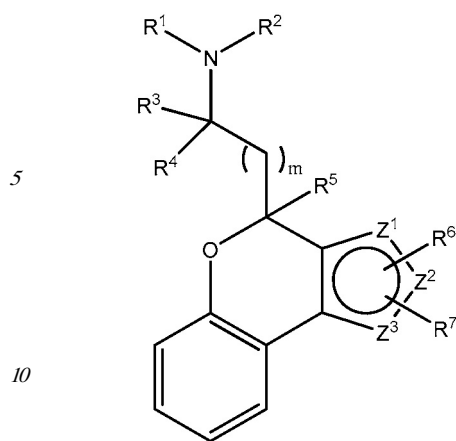
В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z^1 , Z^3 , X, Y, m и n определены в описании изобретения. В одном варианте осуществления Z^1 является N, и Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 является S, и Z^3 является N. В одном варианте осуществления X и Y являются CH_2 . В одном варианте осуществления m равно 0, и n равно 1. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^3 , R^4 и R^5 являются водородом. В одном варианте осуществления R^6 является водородом, галогеном (например, F или Cl), необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом) или необязательно замещенным амином (например, аминоалкилом, таким как метиламином). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



В одном варианте осуществления изобретение предлагает соединение формулы (VI):



(VI),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

два из Z^1 , Z^2 и Z^3 являются C, и один из Z^1 , Z^2 и Z^3 является S;

R^1 и R^2 являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) - $(CH_2)_p-R^8$, где R^8 является SO_2 алкилом или SO_2 арилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл или гетероарил;

R^3 и R^4 являются, каждый независимо, (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) - $(CH_2)_p-R^9$, где R^9 является CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксилем или циклоалкоксилем, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл; или (iv) R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и R^4 является (i) или (ii); или (v) R^3 и R^4 объединяют вместе с образованием двойной связи, и вместе с R^1 и/или R^2 и атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил;

R^5 является (i) водородом, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$, где R^{10} является CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксилем или циклоалкоксилем, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^5 и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

R^6 и R^7 являются, каждый независимо, (i) водородом, галогеном, алкилом, алкоксилем, аминоалкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, арилом или аралкилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$, где R^{11} является CF_3 , CN, нитро, амино, гидроксилем, циклоалкоксилем,

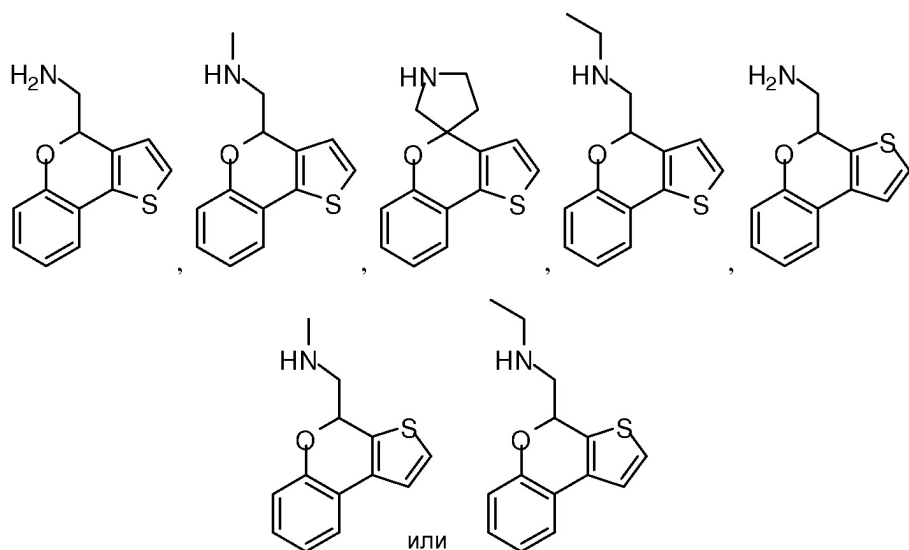
гетероарилом или гетероциклилом, каждый из которых является необязательно замещенным; или (iii) R^6 и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклическое кольцо;

и

m равно 0, 1 или 2;

в каждом случае p равно независимо 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z^1, Z^2, Z^3$ и m определены в описании изобретения. В одном варианте осуществления Z^1 и Z^2 являются C, и Z^3 является S. В одном варианте осуществления Z^1 является S, и Z^2 и Z^3 являются C. В одном варианте осуществления m равно 0. В одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются, каждый независимо, водородом или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). В одном варианте осуществления R^3 и R^4 являются водородом. В одном варианте осуществления R^5 является водородом. В одном варианте осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил (например, пирролидинил). В одном варианте осуществления R^6 и R^7 являются, каждый независимо, водородом, галогеном (например, F или Cl) или необязательно замещенным C_1 - C_4 алкилом (например, метилом или этилом). Конкретные примеры включают, но этим не ограничивая, следующие соединения:



Необходимо отметить, что в случае расхождения между изображенной структурой и химическим названием, приводимым для этой структуры, приоритет следует отдавать изображенной структуре. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не указана, например, с помощью жирных или пунктирных линий, то следует считать, что структура или часть структуры охватывает все ее стереоизомеры или их смеси. Когда предлагаемое изобретением соединение содержит алкенильную или алкениленовую группу, соединение может существовать в виде одного из геометрических цис/транс (или Z/E) изомеров или в виде их смеси. Когда структурные изомеры являются взаимопревращаемыми, соединение может существовать в виде единственного таутомера или в виде смеси таутомеров. Это может принимать форму протонной таутомерии в соединении, которое содержит, например, имино, кето или оксимную группу; или так

называемой валентной таутомерии в соединении, которое содержит, например, ароматический фрагмент. Из этого следует, что одно соединение может проявлять более чем один тип изомерии.

Предлагаемые изобретением соединения могут являться энантиомерно чистыми или диастереомерно чистыми, например, одним энантиомером или одним диастереомером, или являться стереоизомерными смесями, такими как смесь энантиомеров и/или диастереомеров, например, рацемической или энантиобогащенной смесью двух энантиомеров; или смесью двух или более диастереомеров. В некоторых случаях, когда речь идет о соединениях, которые подвергаются эписмеризации *in vivo*, для любого специалиста в этой области является очевидным, что введение соединения в его (R) форме эквивалентно введению соединения в его (S) форме, и наоборот. Традиционные методики получения/выделения индивидуальных энантиомеров или диастереомеров включают синтез из подходящего оптически чистого предшественника, асимметрический синтез из ахирального исходного материала или разделение стереомерной смеси, например, с помощью хиральной хроматографии, перекристаллизации, повторного растворения, образования диастереомерной соли или дериватизации в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

Когда предлагаемое изобретением соединение содержит кислотный или основной фрагмент, оно может быть также получено в виде фармацевтически приемлемой соли (См. публикацию Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; и руководство "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

Подходящие кислоты для использования при получении фармацевтически приемлемых солей включают, но этим не ограничивая, уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, борную кислоту, камфорную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламную кислоту, циклогексансульфаминовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, глюконовую кислоту, D-глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, глутаминовую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксoglутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, изоэтоновую кислоту; (+)-L-молочную кислоту, ($\pm$)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, ($\pm$)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, палмовую кислоту, хлорную кислоту, фосфорную кислоту, пироглутаминовую кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, сахарную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, (+)-L-винную кислоту, роданистоводородную кислоту, п-

толуолсульфоновую кислоту, ундециленовую кислоту и валериановую кислоту.

Подходящие основания для использования при получении фармацевтически приемлемых солей включают, но этим не ограничивая, неорганические основания, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат калия, гидроксид цинка, гидроксид натрия или аммиак; и органические основания, такие как первичные, вторичные, третичные и четвертичные алифатические и ароматические амины, включающие L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, динол, диэтанолламин, диэтиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этанолламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабагин, 1H-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, пиридин, хинуклидин, хинолин, изохинолин, вторичные амины, триэтанолламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и трометамин.

Предполагается, что, если не указано иначе, то термин "соединение", называемое в изобретении, например, как соединение формулы (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V) или (VI), охватывает одно или более из следующих: свободное основание соединения или его соль, стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров, твердая форма (например, кристаллическая форма или аморфная форма) или смесь двух или более его твердых форм, или его сольват (например, гидрат). В конкретных вариантах осуществления предполагается, что приводимый в изобретении термин "соединение" охватывает фармацевтически приемлемую форму соединения, включая, но этим не ограничивая, свободное основание, фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров, твердую форму (например, кристаллическую форму или аморфную форму) или смесь двух или более его твердых форм, сольват (например, гидрат), или его сокристалл. В одном варианте осуществления предполагается, что термин "соединение", называемое в изобретении, например, как соединение формулы (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V) или (VI), охватывает его сольват (например, гидрат).

Предлагаемое изобретением соединение может быть также получено в виде пролекарства, которое является функциональным производным, например, соединения формулы (I) и легко превращается в исходное соединение *in vivo*. Пролекарства часто применяют в силу того, что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное соединение. Например, они могут быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное соединение нет. Пролекарство может также иметь повышенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным соединением. Пролекарство может превращаться в исходное лекарственное средство в результате различных механизмов, включающих ферментативные процессы и метаболический гидролиз. См. публикации Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcel Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86,

1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., Methods Enzymol 1985, 112, 360-381; Farquhar et al, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman et al., J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73; Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; and Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

С. Схемы синтеза

Приведенные ниже схемы являются примерам методов синтеза предлагаемых изобретением соединений. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что для получения предлагаемых изобретением соединений могут быть использованы аналогичные методы. Другими словами, обычный специалист в этой области может определить, какие соответствующие корректировки для реагентов, защитных групп, условий реакций и последовательностей реакции могут быть сделаны для получения требуемого варианта осуществления. Реакции могут быть осуществлены в большом или меньшем масштабе в зависимости от требуемого количества получаемого материала.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со схемами 1-3, используя соответствующие известные и/или поставляемые производителями исходные реагенты. В одном варианте осуществления исходный реагент гидроксикалктиофен на схемах 1-3 является известным или может быть получен с использованием известных методов, исходя из поставляемых производителями соединений. В одном варианте осуществления исходный реагент аминокальдегида диметилацеталь на схемах 1-3 является известным или может быть получен с использованием известных методов, исходя из поставляемых производителями соединений. Следует иметь в виду, что другие ацетали, такие как, например, диэтилацетали, могут быть также использованы в качестве исходного реагента реакции на схемах 1-3. В одном варианте осуществления реакцию проводят в эфирном растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан. В одном варианте осуществления для облегчения проведения реакции могут быть использованы другие кислоты, помимо трифторметилсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления описанные для формулы (I) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 или R^7 могут быть дополнительно трансформированы в соответствующие функциональные группы после стадии образования кольца на схемах 1-3 с использованием известных в технике методов. Конкретные и неограничивающие примеры таких трансформаций описаны в общих методиках в примерах.

Схема 1

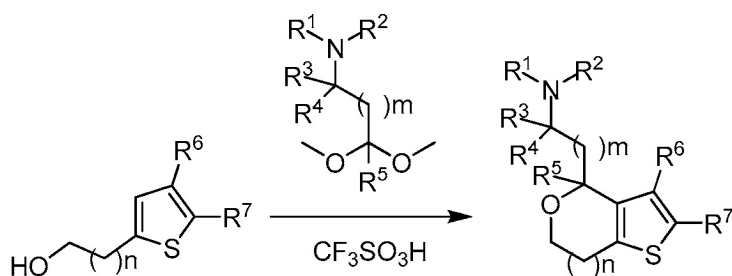


Схема 2

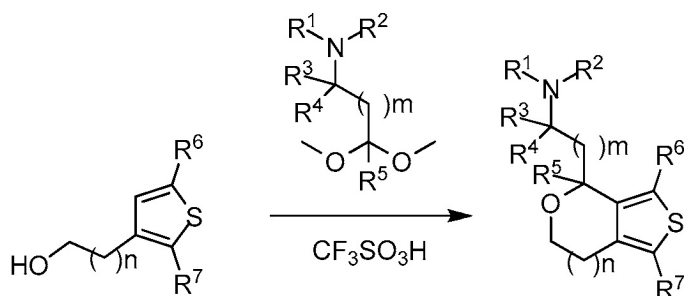
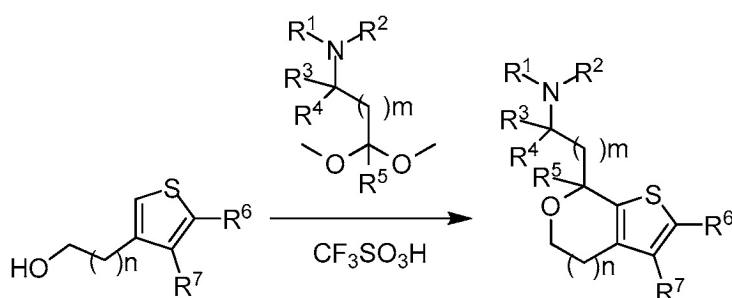
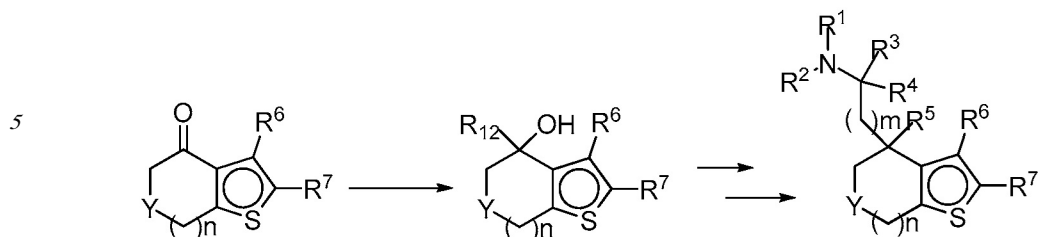


Схема 3



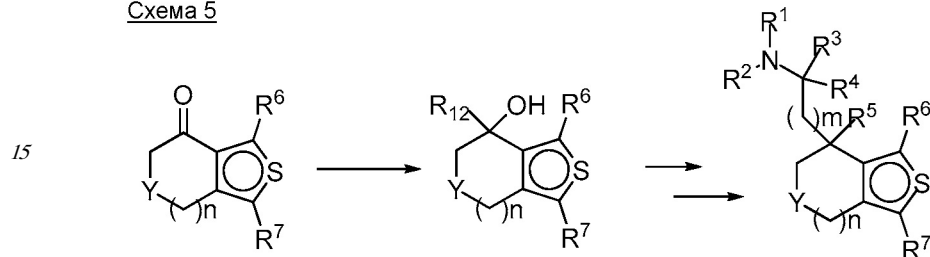
В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со схемами 4-6, используя соответствующие известные и/или поставляемые производителями нуклеофильные исходные реагенты. В одном варианте осуществления R_{12} может являться наряду с прочими циано или подходящим алкилом, алкенилом, алкинилом, гетероалкилом, арилом, гетероарилом, циклоалкилом или гетероциклилом. В одном варианте осуществления исходный реагент тиофенкетон на схемах 4-6 является известным или может быть получен с использованием известных методов, исходя из поставляемых производителями соединений. Гидроксильное соединение на схемах 4-6 может быть превращено в соединение формулы (I) с использованием известных в технике методов. В некоторых вариантах осуществления описанные для формулы (I) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 или R^7 могут быть дополнительно трансформированы в соответствующие функциональные группы с использованием известных в технике методов. Конкретные и неограничивающие примеры таких трансформаций описаны в общих методиках в примерах.

Схема 4



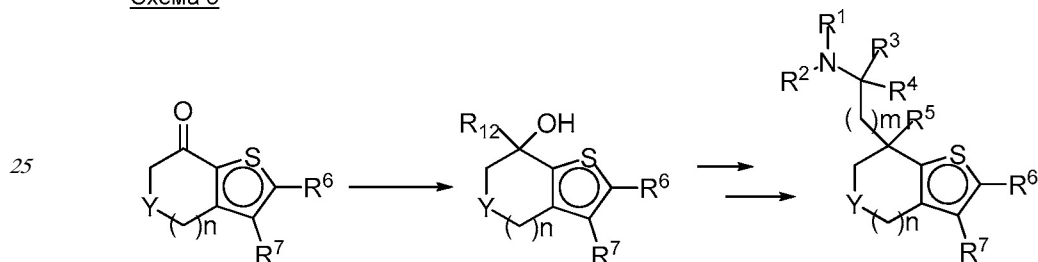
10

Схема 5



20

Схема 6



30

35

40

45

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может быть получено в соответствии со схемами 7-9, используя соответствующие известные и/или поставляемые производителями исходные реагенты. В одном варианте осуществления R_{13} является подходящей уходящей группой, такой как, например, галоген, такой как хлор, или R_{13} может являться группой, такой как гидроксил, который может быть трансформирован в подходящую уходящую группу, такую как, например, тозилат, трифлат, мезилат или нозилат, или R_{13} сама по себе может являться такой полученной из гидроксила уходящей группой. В одном варианте осуществления исходный реагент гидроксиалкилтиофен на схемах 7-9 является известным или может быть получен с использованием известных методов, исходя из поставляемых производителями соединений. В одном варианте осуществления исходный реагент диметилацеталь на схемах 7-9 является известным или может быть получен с использованием известных методов, исходя из поставляемых производителями соединений. Следует иметь в виду, что другие ацетали, такие как, например, диэтилацетали, могут быть также использованы в качестве исходного реагента реакции на схемах 7-9. В одном варианте осуществления реакцию проводят в эфирном растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан. В одном варианте осуществления для облегчения проведения реакции могут быть использованы другие кислоты помимо трифторметилсульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления описанные для формулы (I) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 или R^7 могут быть дополнительно трансформированы в соответствующие функциональные группы с использованием

известных в технике методов. Конкретные и неограничивающие примеры таких трансформаций описаны в общих методиках в примерах.

Схема 7

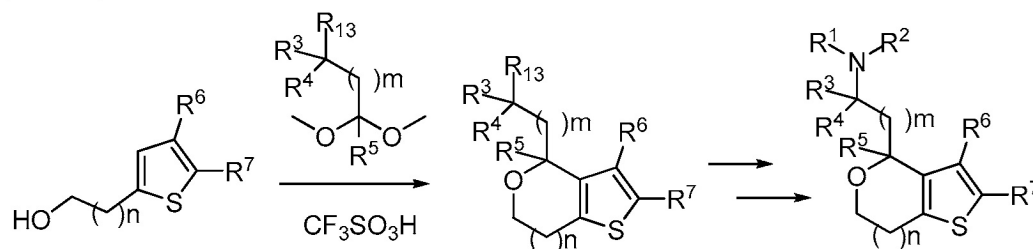


Схема 8

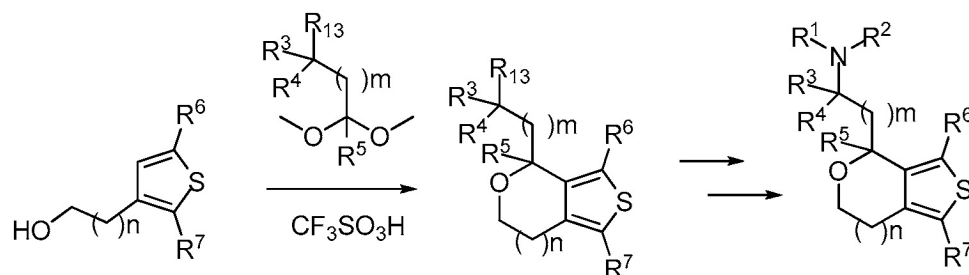
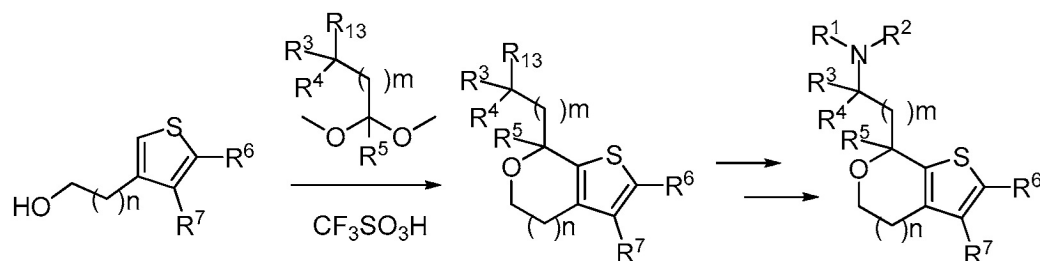


Схема 9



В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I) получают в виде смеси двух или более стереоизомеров или диастереоизомеров. В одном варианте осуществления стереоизомеры или диастереоизомеры разделяют с помощью известных специалистам в этой области методов, включающих, но этим не ограничивая, хиральную колоночную хроматографию и хиральное разделение путем образования соли с подходящим хиральным противоионом. В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (I) получают в результате одной или более стереоселективных реакций. В некотором варианте осуществления соединение формулы (I) получают в виде практически чистого стереоизомера.

D. Способы лечения, предотвращения и/или проведения лечения

1. In vivo исследования

В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ введения предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в известную в технике экспериментальную модель заболевания. В одном варианте осуществления экспериментальной моделью заболевания является экспериментальная модель на животном. В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ введения предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера в экспериментальную модель

на животном, которая позволяет предсказать эффективность при лечении конкретных заболеваний у человека. Способ включает введение предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера субъекту. В одном варианте осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера субъекту. В одном варианте осуществления способ включает лечение подвергаемого испытанию субъекта (например, мыши или крысы) с помощью предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В одном варианте осуществления способ включает лечение подвергаемого испытанию субъекта (например, мыши или крысы) с помощью предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, а также с помощью контрольного соединения, или в отдельных группах животных (например, вводят контрольное соединение в контрольной группе и вводят предлагаемое изобретением соединение в исследуемой группе), или в одной и той же группе животных (например, в виде комбинированной терапии). В одном варианте осуществления *in vivo* активность предлагаемого изобретением соединения является дозозависимой.

В одном варианте осуществления предлагаемые изобретением соединения являются активными в экспериментальных моделях психоза на животных, таких как преимпульсное ингибирование (PPI) и вызванная фенилциклогексилпиперидином (PCP) гиперподвижность. Эти две модели уже использовали при разработке различных нейролептических препаратов, включая оланзапин (ZYPREXA) (Bakshi and Geyer, *Psychopharmacology* 1995, 122, 198-201) и кветиапин (SEROQUEL) (Swedlow et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1996, 279, 1290-99), и они позволяют предсказывать эффективность при лечении психически больных людей. В одном варианте осуществления соединения, которые активны в *in vivo* моделях психоза, затем подвергают оптимизации для повышения эффективности в *in vivo* исследованиях и улучшении свойств, характеризующих лекарственные препараты, таких как, например, растворимость и липофильность. В ситуации, когда точная молекулярная основа конкретных заболеваний, таких как шизофрения, плохо изучена, этот подход позволяет применение предсказательных и высоко достоверных экспериментальных моделей на животных для разработки соединений с установленной эффективностью без сосредоточивания внимания на конкретных молекулярных мишенях, которые могут обеспечивать, а могут и не обеспечивать эффективность клинического лечения человека.

2. Лечение, предотвращение и/или проведение лечения

В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения различных расстройств, включающих, но этим не ограничивая, неврологические нарушения. В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения одного или более симптомов неврологического нарушения. В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту (например, человеку) терапевтически или профилактически эффективного количества композиции или предлагаемого изобретением соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является животное. В одном варианте осуществления предлагаемые изобретением соединения обладают способностью проникать в мозг субъекта. В конкретных вариантах осуществления эффективная концентрация предлагаемого изобретением соединения составляет менее чем 10 нМ, менее чем 100

нМ, менее чем 1 мкМ, менее чем 10 мкМ, менее чем 100 мкМ или менее чем 1 мМ. В одном варианте осуществления активность соединений может быть оценена с помощью описанных в изобретении или известных в литературе, принятых в данной области различных экспериментальных моделей на животных.

5 В одном варианте осуществления без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, предлагается осуществление лечения, предотвращения и/или проведения лечения путем введения предлагаемого изобретением соединения, которое продемонстрировало *in vivo* эффективность на экспериментальной модели на животных, позволяющей предсказывать антипсихотическую активность у людей. Фенотипический
10 подход при разработке нейролептических препаратов уже применялся в психофармакологии на примере антипсихотического средства хлорпромазина, разработанного таким образом. Фенотипический подход может также давать преимущества по сравнению с соединениями, разработанными *in vitro* на основе традиционного подхода при поиске новых лекарственных средств, так как соединения,
15 разработанные с использованием фенотипического подхода, обеспечивают фармацевтические свойства и *in vivo* активность, а не активность в отношении данной молекулярной мишени, которая может обладать меньшей предсказательной способностью и, например, значительно снижаться на последующих этапах клинических исследований.

20 В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения неврологического нарушения, включающего шизофрению, ряд шизофренических нарушений, острую шизофрению, хроническую шизофрению, неуточненную шизофрению, шизоидное расстройство личности, расстройство личности шизоидного типа, бредовое расстройство, психоз, психотическое
25 расстройство, кратковременное психотическое расстройство, общее психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего медицинского заболевания, лекарственный психоз (например, при применении кокаина, спирта, амфетамина), психоаффективное нарушение, агрессивность, бредовое состояние, психоз при болезни Паркинсона, возбуждаемый психоз, синдром Туретта, органический или
30 неуточненный психоз, пароксизм, возбуждение, посттравматическое стрессовое расстройство, нарушение поведения, нейродегенеративное заболевание, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дискинезию, болезнь Хантингтона, деменцию, расстройство настроения, чувство тревоги, аффективные расстройства (например, депрессию, например, большое депрессивное расстройство) и дистимию; биполярное
35 расстройство, например, биполярное депрессивное расстройство; маниакальное расстройство; сезонное аффективное расстройство; и синдром дефицита внимания (ADD) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD)), обсессивно-компульсивное расстройство, вертиго, эпилепсию, боль (например, невропатическую боль, сенсibilизацию, сопровождающую невропатическую боль, и воспалительную
40 боль), фибромиалгию, мигрень, когнитивное нарушение, нарушение движений, синдром усталых ног (RLS), рассеянный склероз, расстройство сна, приступы апноэ во сне, нарколепсию, повышенную сонливость в дневное время, нарушение суточного ритма организма, снотворный эффект лекарственных препаратов, бессонницу, наркотическую зависимость или токсикоманию (например, никотиновую, кокаиновую), наркотическое
45 или лекарственное привыкание, расстройство пищевого поведения, сексуальное расстройство, гипертензию, рвоту, синдром Леша-Нихана, болезнь Вильсона, аутизм, хорею Гентингтона, и предменструальную дисфорию, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения или его

фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройства, относящегося к психозу, шизофрении, ADHD, расстройству настроения или аффективному расстройству, такому как депрессия и чувство тревоги, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут устранять нарушения прохождения импульсов у мышей линии DBA/2, наблюдаемые при испытании на преимпульсное ингибирование (PPI), и приводить к обратному развитию гиперлокомоторной активности, вызванной метамфетамином. Без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут: 1) устранять гиперлокомоторную активность, вызванную метамфетамином; 2) применяться в качестве антипсихотических средств и при более низких дозах; 3) улучшать внимание и модулировать импульсивность; 4) улучшать характеристики обучения при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD); 5) повышать способность к обучению и снижать чувство тревоги при поведенческих тестах; и/или 6) обладать антидепрессивным действием.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройства, относящегося к когнитивным нарушениям, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), и другие подобные нарушения, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, предлагаемые изобретением соединения могут обладать прокогнитивным действием, таким как пассивное избегание, распознавание нового объекта, общественное признание и переключение внимания. Кроме того, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут улучшать социальную память, улучшать восприятие окружающей среды и устранять нарушения, вызванные скополамином. Предлагаемые изобретением соединения могут также устранять нарушения, вызванные скополамином, при тесте памяти на пассивное избегание.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройства, связанного с повышенной сонливостью в дневное время, такого как нарколепсия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, нарушения при сменной работе, нарушение суточного ритма организма, облегчение побочных эффектов при приеме других лекарственных препаратов, и другие подобные расстройства, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут обладать действием по стимулированию бодрствования.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройства сна, такого как бессонница, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут улучшать состояние бодрствования и приводить к улучшенному режиму сна, и, следовательно, предлагаемые изобретением соединения могут применяться при лечении бессонницы.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения,

предотвращения и/или проведения лечения наркотической зависимости и токсикомании, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут изменять самовведение метамфетамина у крыс, и, следовательно, предлагаемые изобретением соединения могут снижать пристрастие к вызывающим привыкание лекарственным средствам.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ применения предлагаемых изобретением соединений в качестве психостимулирующих веществ, для которых могут не возникать отрицательные последствия при неправильном приеме, что обычно характерно для других классов психостимулирующих веществ. Без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут повышать уровень гистамина, допамина, норэпинефрина и/или ацетилхолина в предлобном корковом поле, что согласуется с их прекогнитивным действием и их действием, способствующим состоянию бодрствования, наблюдаемым на экспериментальных моделях на животных. Например, предлагаемые изобретением соединения могут повышать содержание допамина в лобной коре, но не в стриатуме. Предлагаемые изобретением соединения могут не вызывать повышенную локомоторную активность или сенсibilизацию, которые характерны для других психостимулирующих веществ.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройства, такого как пароксизм, эпилепсия, вертиго и боль, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения. Например, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут оказывать защитное действие против пентилентетразола (PTZ) и вызванных электическим током пароксизмов. Предлагаемые изобретением соединения могут повышать пороговую величину пароксизмов у людей. Предлагаемые изобретением соединения могут понижать электрический разряд из афферентных нейронов при лечении внутреннего уха. Кроме того, без объяснения на основе конкретной теории, тем не менее, известно, что предлагаемые изобретением соединения могут повышать болевой порог для невропатической боли, что показано на моделях, таких как модель повреждения в результате длительного сдавливания (CCI), модель, вызванная вирусом герпеса, и модель аллодинии, вызванной капсаицином. Поэтому в некоторых вариантах осуществления предлагаемые изобретением соединения применяют, исходя из их анальгезирующего действия, для лечения, предотвращения и/или проведения лечения расстройств, включающих боль и сенсibilизацию, которые сопровождают многие невропатические болевые расстройства.

В другом варианте осуществления изобретение предлагает способ лечения, предотвращения и/или проведения лечения нарушения движений, такого как болезнь Паркинсона, синдром усталых ног (RLS), и болезнь Хантингтона, включающий введение субъекту эффективного количества предлагаемого изобретением соединения.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемое изобретением соединение является активным, по меньшей мере, на одной модели, которая может быть использована для измерения активности соединения и оценки эффективности при лечении неврологического нарушения. Например, в случае использования модели для психоза (например, модели гиперподвижности, вызванной фенилциклогексилпиперидином (PCP), или модели преимпульсного ингибирования при испуге), соединение является активным, когда оно снижает гиперподвижность,

вызванную фенилциклогексилпиперидином, у мышей на статистически значимую величину по сравнению с плацебо, или когда соединение восстанавливает нарушение преимпульсного ингибирования (PPI), вызванного фенилциклогексилпиперидином (PCP), у мышей.

5 В других вариантах осуществления изобретение предлагает способ достижения описанного в изобретении терапевтического эффекта. Способ включает введение субъекту (например, млекопитающему) терапевтически эффективного количества предлагаемого изобретением соединения или композиции. Конкретные терапевтические эффекты могут быть определены с использованием любой известной в технике и
10 описанной в изобретении системы моделей, такой как система, включающая экспериментальную модель заболевания на животном.

В некоторых вариантах осуществления неврологическим нарушением является: депрессия (например, большое депрессивное расстройство или дистимия); биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство; когнитивное расстройство;
15 фибромиалгия; боль (например, невропатическая боль); расстройство, связанное со сном (например, приступы апноэ во сне, бессонница, нарколепсия, катаплексия), включающее такие расстройства сна, которые вызываются психическими расстройствами; синдром хронической усталости; синдром дефицита внимания (ADD); синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD); синдром усталых ног;
20 шизофрения; тревожные состояния (например, общее тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство); обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; сезонное аффективное расстройство (SAD); предменструальная дисфория; постклимактерические вазомоторные симптомы (например, приливы, ночная потливость); нейродегенеративное
25 заболевание (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз); маниакальное расстройство; дистимическое расстройство; циклотимическое расстройство; ожирение; и наркотическая зависимость или токсикомания (например, наркотическое привыкание к кокаину или никотину). В другом варианте осуществления предлагаемые изобретением соединения применяют для
30 лечения, предотвращения и/или проведения лечения двух или более состояний/расстройств, которые являются сопутствующими, таких как психоз и депрессия.

Неврологические нарушения могут также включать расстройства церебральной функции, включающие, но этим не ограничивая, сенильную деменцию, деменцию по типу болезни Альцгеймера, когнитивные нарушения, потерю памяти, амнезию/
35 амнестический синдром, эпилепсию, расстройства сознания, кому, снижение внимания, расстройство речи, синдром Леннокса, аутизм и гиперкинетический синдром.

Невропатическая боль включает, но этим не ограничивая, постгерпетическую (или после опоясывающего лишая) невралгию, симпатическую рефлекторную дистрофию/каузалгию или травму нерва, фантомную боль в ампутированных конечностях, синдром
40 карпального канала и периферическую невропатию (такую как диабетическая невропатия или невропатия, возникшая в результате хронического алкоголизма).

Другие примеры заболеваний и состояний, которые могут быть подвергнуты лечению, предотвращению и/или проведению лечения с использованием предлагаемых изобретением способов, соединений и/или композиции включают, но этим не
45 ограничивая: ожирение; мигрень или головную боль по типу мигрени; и сексуальное расстройство у мужчин или женщин, включающее, но этим не ограничивая, сексуальное расстройство, вызванное психологическими и/или физиологическими факторами, эректильную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, вагинальную сухость,

отсутствие сексуального возбуждения, неспособность получения оргазма и психосексуальное расстройство, включающее, но этим не ограничивая, пониженное сексуальное влечение, пониженное сексуальное возбуждение, сниженный женский оргазм, сниженный мужской оргазм, функциональную диспареунию, функциональный вагинизм и атипическое психосексуальное расстройство.

В одном варианте осуществления неврологическим нарушением является повышенная сонливость в дневное время. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является когнитивное нарушение. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является расстройство настроения. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является аффективное расстройство. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является нарушение движений. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является шизофрения. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является расстройство внимания. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является тревожное расстройство. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является пароксизм. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является психоз. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является эпилепсия. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является вертиго. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является боль. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является невропатическая боль. В другом варианте осуществления неврологическим нарушением является диабетическая невропатия.

В одном варианте осуществления неврологическим нарушением является нейродегенеративное заболевание. В одном варианте осуществления нейродегенеративным заболеванием является болезнь Паркинсона. В другом варианте осуществления нейродегенеративным расстройством является болезнь Альцгеймера.

В одном варианте осуществления описанные в изобретении соединения при лечении, предотвращении и/или проведении лечения неврологического нарушения центральной нервной системы не вызывают наркотического или лекарственного привыкания к ним.

Любой подходящий способ введения может быть использован для обеспечения пациента терапевтически или профилактически эффективной дозой активного ингредиента. Например, могут быть использованы пероральный, мукозальный (например, назальный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный), парентеральный (например, внутривенный, внутримышечный), трансдермальный и подкожный способы введения. Примеры способов введения включают пероральный, трансдермальный и мукозальный. Подходящие лекарственные формы для этих способов введения включают, но этим не ограничивая, трансдермальные пластыри, офтальмологические растворы, спреи и аэрозоли. Трансдермальные композиции могут также принимать форму кремов, лосьонов и/или эмульсий, которые могут вводиться в соответствующий адгезивный материал для нанесения на кожу или могут быть включены в трансдермальный пластырь матричного или резервуарного типа, которые являются традиционными для этой цели. Примером трансдермальной лекарственной формы является пластырь "резервуарного типа" или "матричного типа", который накладывают на кожу и носят в течение определенного периода времени, для того чтобы дать возможность проникнуть внутрь организма через кожу требуемому количеству активного ингредиента. Пластырь может быть заменен на свежий пластырь, когда требуется обеспечить постоянное введение активного ингредиента пациенту.

Количество, вводимое пациенту для лечения, предотвращения и/или проведения

лечения описанных в изобретении расстройств, будет зависеть от ряда факторов, включающих активность используемого конкретного соединения или его эфира, соли или амида, способ введения, время введения, скорость выведения или метаболизма используемого конкретного соединения, продолжительность лечения, другие
 5 лекарственных средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемым конкретным соединением, возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и предыдущий анамнез пациента, подвергаемого лечению, и другие факторы, хорошо известные в медицине.

Обычный врач или ветеринар может легко определить и прописать требуемое
 10 эффективное количество. Например, врач или ветеринар может сначала прописать дозу используемых соединений ниже, чем доза, которая требуется для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект.

Обычно подходящей суточной дозой предлагаемого изобретением соединения будет
 15 такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического или профилактического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от описанных выше факторов. Обычно пероральная, внутривенная, интрацеребровентрикулярная и подкожная дозы предлагаемых изобретением соединений для пациента будут находиться в интервале приблизительно
 20 от 0,005 мг на килограмм до приблизительно 5 мг на килограмм массы тела в сутки. В одном варианте осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 10 мг до приблизительно 300 мг в сутки. В другом варианте осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 20 мг до
 25 приблизительно 250 мг в сутки. В другом варианте осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 100 мг до приблизительно 300 мг в сутки. В другом варианте осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 10 мг до приблизительно 100 мг в сутки. В другом варианте
 30 осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 25 мг до приблизительно 50 мг в сутки. В другом варианте осуществления пероральная доза предлагаемого изобретением соединения будет находиться в интервале приблизительно от 50 мг до приблизительно 200 мг в сутки. Каждая доза в перечисленных выше интервалах может быть
 35 приготовлена в виде лекарственной формы с разовой дозой или разделенными кратными дозами.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться в комбинации с одним или более дополнительными активными средствами для лечения, предотвращения и/или проведения лечения описанных в изобретении
 40 расстройств.

3. Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Фармацевтические композиции могут быть использованы при приготовлении индивидуальных разовых доз лекарственных форм. Предлагаемые изобретением
 45 фармацевтические композиции и лекарственные формы включают предлагаемое изобретением соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, клатрат или пролекарство. Фармацевтические композиции и лекарственные формы могут дополнительно включать одно или более вспомогательных веществ.

Предлагаемые изобретением фармацевтические композиции и лекарственные формы

могут также включать один или более дополнительных активных ингредиентов. Примеры необязательных вторых или дополнительных активных ингредиентов также раскрываются в изобретении.

Предлагаемые изобретением разовые дозы лекарственных форм применяются для перорального, мукозального (например, назального, сублингвального, вагинального, 5 буккального или ректального), парентерального (например, подкожного, внутривенного, в виде болюсной инъекции, внутримышечного или интраартериального), местного (например, в виде глазных капель или других офтальмических препаратов), трансдермального или чрескожного введения пациенту. Примеры лекарственных форм 10 включают, но этим не ограничивая: таблетки; таблетки в форме капсул; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; облатки; пастилки; таблетки для рассасывания; дисперсии; суппозитории; порошки; аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы); гели; жидкие лекарственные формы, применяемые для перорального или мукозального введения пациенту, включающие суспензии (например, 15 водные или неводные жидкие суспензии, жидкие эмульсии типа масло в воде или вода в масле), растворы и эликсиры; жидкие лекарственные формы, применяемые для парентерального введения пациенту; глазные капли или другие офтальмические препараты, применяемые для местного введения; и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые могут быть 20 ресуспендированы для получения жидких лекарственных форм, применяемых для парентерального введения пациенту.

Композиция, форма и тип лекарственных форм будут обычно зависеть от их применения. Например, лекарственная форма, используемая при неотложном лечении 25 заболевания, может содержать большие количества одного или более из активных ингредиентов, которые входят в ее состав, чем лекарственная форма, используемая при длительном лечении этого же заболевания. Аналогично, парентеральная лекарственная форма может содержать меньшие количества одного или более из 30 активных ингредиентов, которые входят в ее состав, чем пероральная лекарственная форма, используемая при лечении этого же заболевания. Эти и другие способы, в которых используют конкретные лекарственные формы, будут отличаться друг от друга и они являются хорошо известными для специалистов в этой области. См., например, монографию Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции и лекарственные 35 формы включают одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества являются хорошо известными для специалистов в фармацевтике, и изобретение предлагает неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ. Подходит или не подходит конкретное вспомогательное 40 вещество для введения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, зависит от ряда хорошо известных в области фармацевтики факторов, включающих, но этим не ограничивая, способ, с помощью которого лекарственная форма будет вводиться пациенту. Например, пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, 45 могут содержать вспомогательные вещества, которые не подходят для использования в парентеральных лекарственных формах. Пригодность конкретного вспомогательного вещества может также зависеть от конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме. Например, разложение некоторых активных ингредиентов может ускоряться некоторыми вспомогательными веществами, такими как лактоза, или при воздействии воды. Активные ингредиенты, которые включают первичные или вторичные амины,

особенно подвержены такому ускоренному разложению. Следовательно, предлагаются фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат небольшое количество или вообще не содержат лактозу и другие моно- или дисахариды.

Используемый в изобретении термин "несодержащий лактозу" означает, что количество присутствующей лактозы, в случае, если она присутствует, является недостаточным для существенного увеличения скорости разложения активного ингредиента.

Несодержащие лактозу композиции могут включать хорошо известные в фармацевтике вспомогательные вещества, список которых приведен, например, в Фармакопее США (USP) 25-NF20 (2002). Обычно несодержащие лактозу композиции включают активные ингредиенты, связующее/наполнитель, и скользящее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. В одном варианте осуществления несодержащие лактозу лекарственные формы включают активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, желатинированный крахмал и/или стеарат магния.

Кроме того, предлагаются безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, включающие активные ингредиенты, так как вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко применяется в фармацевтике в качестве способа моделирования длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности лекарственного препарата или стабильность лекарственных препаратов в течение времени. См., например, монографию Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. В действительности, вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Поэтому воздействие воды на лекарственный препарат может быть очень важным моментом, так как влага и/или влажность являются обычным явлением в процессе производства, обращения, упаковки, хранения, транспортировки и применения лекарственных препаратов.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть приготовлены с использованием безводных или с низким содержанием влаги ингредиентов и условий с низким содержанием влаги или с низкой влажностью.

Предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые включают лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который включает первичный или вторичный амин, являлись безводными, если ожидается реальный контакт с влагой и/или влажностью в процессе производства, упаковки и/или хранения.

Безводные фармацевтические композиции следует получать и хранить так, чтобы сохранялась их безводная природа. Соответственно, в одном варианте осуществления безводные композиции упаковывают с использованием известных материалов для предотвращения воздействия на них воды, для того чтобы их можно было включать в соответствующие лекарственные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но этим не ограничивая, герметизацию с помощью фольги, пластмассы, контейнеры для разовых доз (например, ампулы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

Кроме того, предлагаются фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые включают одно или более соединений, которые снижают скорость разложения активного ингредиента. Такие соединения, которые называют в описании изобретения "стабилизаторами", включают, но этим не ограничивая, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН буферы или солевые буферы.

Так же как количества и типы вспомогательных веществ, в лекарственной форме могут различаться количества и конкретные типы активных ингредиентов в зависимости

от таких факторов, но этим не ограничивая, как способ введения лекарственного средства пациенту. В одном варианте осуществления лекарственные формы включают предлагаемое изобретением соединение в количестве от приблизительно 0,10 до приблизительно 500 мг. В других вариантах осуществления лекарственные формы

5 включают предлагаемое изобретением соединение в количестве приблизительно 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мг.

В других вариантах осуществления лекарственные формы включают второй активный ингредиент в количестве от 1 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 350 мг, или от

10 приблизительно 50 до приблизительно 200 мг. Разумеется, что конкретное количество второго активного средства будет зависеть от используемого конкретного средства, заболеваний или расстройств, подвергаемых лечению, или лечение которых проводят по определенной схеме, и количества (количеств) предлагаемого изобретением соединения, и любых необязательных дополнительных активных средств, которые

15 одновременно вводят пациенту.

(а) Пероральные лекарственные формы

Фармацевтические композиции, которые применяют для перорального введения, могут быть приготовлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как, но этим не ограничивая, таблетки (например, жевательные таблетки), таблетки в форме капсул,

20 капсулы и жидкости (например, ароматизированные сиропы). Такие лекарственные формы содержат заданные количества активных ингредиентов, и могут быть получены с помощью фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в этой области. См., в целом, монографию Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Предлагаемые изобретением пероральные лекарственные формы получают путем объединения активных ингредиентов в однородную смесь, по меньшей мере, с одним вспомогательным веществом с помощью традиционных фармацевтических методов смешения. Вспомогательные вещества могут принимать разнообразные формы в зависимости от формы препарата, предназначенного для введения. Например,

30 вспомогательные вещества, подходящие для использования в пероральных жидких или аэрозольных лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и окрашивающие вещества. Примеры вспомогательных веществ, подходящих для использования в твердых пероральных лекарственных формах (например, порошках, таблетках, капсулах и таблетках в форме

35 капсул), включают, но этим не ограничивая, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие средства, скользящие вещества, связующие и разрыхлители.

В одном варианте осуществления пероральными лекарственными формами являются таблетки или капсулы, в случае которых используют твердые вспомогательные вещества.

40 В другом варианте осуществления на таблетки может быть нанесено покрытие с помощью стандартных водных или неводных методов. Такие лекарственные формы могут быть получены с помощью любого из фармацевтических методов. Обычно фармацевтические композиции и лекарственные формы получают путем равномерного и тщательного смешения активных ингредиентов с жидкими носителями, тонко

45 измельченными твердыми носителями или и с теми, и другими, и затем придания продукту, если это необходимо, требуемой формы.

Например, таблетка может быть приготовлена путем прессования или формования. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в

соответствующей машине активных ингредиентов в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с вспомогательным веществом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в соответствующей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненной с помощью инертного жидкого разбавителя.

Примеры вспомогательных веществ, которые могут быть использованы в предлагаемых изобретением пероральных лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, связующие, наполнители, разрыхлители и скользящие вещества. Связующие, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразную трагакантовую камедь, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинированный крахмал, гидроксипропилметил-целлюлозу (например, №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но этим не ограничивая, материалы, продаваемые под марками AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (производимые фирмой FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) и их смеси. Конкретным примером связующего является смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия, продаваемая под маркой AVICEL RC-581.

Подходящие безводные или с низким содержанием влаги вспомогательные вещества или добавки включают AVICEL-PH-103™ и Starch 1500 LM.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в предлагаемых изобретением фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинированный крахмал и их смеси. В одном варианте осуществления связующее или наполнитель в фармацевтических композициях присутствует в количестве приблизительно от 50 до приблизительно 99 массовых процентов от массы фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Разрыхлители могут быть использованы в композициях для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной окружающей среды. Таблетки, которые содержат слишком много разрыхлителя, могут распадаться при хранении, в то время как таблетки, которые содержат слишком мало разрыхлителя, могут не распадаться с требуемой скоростью или при требуемых условиях. Следовательно, для формирования твердых пероральных лекарственных форм может быть использовано достаточное количество разрыхлителя, которое является не слишком большим и не слишком малым, для того чтобы отрицательно повлиять на изменение высвобождения активных ингредиентов. Количество используемого разрыхлителя изменяется в зависимости от типа лекарственной формы и может быть легко определено обычным специалистом в этой области. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции включают приблизительно от 0,5 до приблизительно 15 массовых процентов разрыхлителя, или приблизительно от 1 до приблизительно 5 массовых процентов разрыхлителя.

Разрыхлители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, агар-агар, альгиновую

кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный или маниоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

5 Скользящие вещества, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но этим не ограничивая, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое
10 масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные скользящие вещества включают, например, коллоидный силикагель (AEROSIL200, фирмы W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетического оксида кремния (фирмы Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL
15 (пирогенный диоксид кремния фирмы Cabot Co. of Boston, MA) и их смеси. В случае применения скользящих веществ, их используют в количестве менее чем приблизительно 1 массовый процент от массы фармацевтических композиций или лекарственных форм, в которые их вводят.

В одном варианте осуществления твердая пероральная лекарственная форма
20 включает предлагаемое изобретением соединение и необязательные вспомогательные вещества, такие как безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, стеариновая кислота, коллоидный безводный диоксид кремния и желатин.

(b) Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

25 Предлагаемые изобретением активные ингредиенты могут быть введены с помощью методов контролируемого высвобождения или с помощью средств доставки, которые хорошо известны обычным специалистам в этой области. Примеры включают, но этим не ограничивая, примеры, описанные в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; и 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, и
30 5733566, содержание каждого из которых приводится здесь путем ссылки на него. Такие лекарственные формы могут применяться для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий,
35 микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации с обеспечением требуемого режима высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым высвобождением, известные обычным специалистам в этой области и включающие составы, описанные в изобретении, могут быть легко выбраны для использования с предлагаемым изобретением активными средствами. В одном варианте
40 осуществления предлагаются разовые лекарственные формы, применяемые для перорального введения, такие как, но этим не ограничивая, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки в форме капсул, которые обеспечивают контролируемое высвобождение.

В одном варианте осуществления фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением улучшают лечение лекарственными средствами по сравнению с
45 результатами, достигаемыми в случае лекарственных средств, не обеспечивающих контролируемого высвобождения. В другом варианте осуществления применение фармацевтического состава с контролируемым высвобождением при лечении

лекарственными средствами характеризуется минимальным количеством лекарственного вещества, применяемого для лечения или контроля состояния, при минимальной продолжительности во времени. Преимущества фармацевтических составов с контролируемым высвобождением включают длительную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту дозирования и более пунктуальное соблюдение больным режима и схемы лечения. Кроме того, фармацевтические составы с контролируемым высвобождением могут быть использованы для изменения времени начала действия или других характеристик, таких как уровни лекарственного средства в крови, и, следовательно, они могут воздействовать на возникновение побочных (например, отрицательных) эффектов.

В другом варианте осуществления фармацевтические составы с контролируемым высвобождением предназначены для высвобождения с самого начала некоторого количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое очень быстро обеспечивает требуемый терапевтический или профилактический эффект, и для постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение продолжительного периода времени. В одном варианте осуществления для поддержания постоянного уровня лекарственного средства в организме, лекарственное средство может высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая будет возмещать количество подвергнутого метаболизму и выведенного из организма лекарственного средства. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может быть интенсифицировано под воздействием различных условий, включающих, но этим не ограничивая, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические состояния или соединения.

(с) Парентеральные лекарственные формы

Парентеральные лекарственные формы могут быть введены пациентам различными способами, включающими, но этим не ограничивая, подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и интраартериальный. В некоторых вариантах осуществления введение парентеральной лекарственной формы осуществляется в обход естественной защиты пациентов от загрязняющих примесей, и, следовательно, в этих вариантах осуществления парентеральные лекарственные формы являются стерильными или способными к стерилизации перед введением пациенту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают, но этим не ограничивая, готовые для инъекции растворы, сухие продукты, готовые для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемой среде для инъекции, готовые для инъекции суспензии и эмульсии.

Подходящие среды, которые могут быть использованы для приготовления парентеральных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в этой области. Примеры включают, но этим не ограничивая: воду для инъекции USP; водные среды, такие как, но этим не ограничивая, раствор хлорида натрия для инъекции, раствор Рингера для инъекции, раствор декстрозы для инъекции, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекции, и раствор Рингера с лактатом для инъекции; смешивающиеся с водой среды, такие как, но этим не ограничивая, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды, такие как, но этим не ограничивая, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, сезамовое масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Соединения, которые могут повышать растворимость одного или более раскрытых в изобретении активных ингредиентов, могут также быть введены в парентеральные

лекарственные формы. Например, для повышения растворимости предлагаемого изобретением соединения, может быть использован циклодекстрин и его производные. См., например, Патент США № 5134127, содержание которого приводится здесь путем ссылки на него.

(d) Местные и мукозальные лекарственные формы

Предлагаемые изобретением местные и мукозальные лекарственные формы включают, но этим не ограничивая, спреи, аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, глазные капли или другие офтальмические препараты или другие формы, известные любому специалисту в этой области. См., например, монографии Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005); и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лекарственные формы, применяемые для лечения тканей слизистых оболочек в полости рта, могут быть приготовлены в виде полосканий для рта или в виде гелей для ротовой полости.

Приводимые в изобретении подходящие вспомогательные вещества (например, носители и разбавители) и другие материалы, которые могут быть использованы для приготовления местных и мукозальных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в области фармацевтики, и их выбор зависит от конкретной ткани, на которую будет наноситься данная фармацевтическая композиция или лекарственная форма. В одном варианте осуществления вспомогательные вещества включают, но этим не ограничивая, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло, и их смеси для образования растворов, эмульсий или гелей, которые являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми. В фармацевтические композиции и лекарственные формы могут также быть добавлены увлажняющие средства или влагоудерживающие вещества. Примеры дополнительных ингредиентов хорошо известны в фармацевтике. См., например, монографию Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Для улучшения доставки одного или более активных ингредиентов может также быть скорректирована величина pH фармацевтической композиции или лекарственной формы. Кроме того, для улучшения доставки может быть скорректирована полярность растворителя, его ионная сила или тоничность. Соединения, такие как стеараты, могут также быть добавлены в фармацевтические композиции или лекарственные формы для изменения гидрофильности или липофильности одного или более активных ингредиентов, для того чтобы улучшить их доставку. В других вариантах осуществления стеараты могут служить в качестве липидного носителя для фармацевтического состава, в качестве эмульгатора или поверхностно-активного вещества, или в качестве средства, интенсифицирующего доставку, или средства, усиливающего проникающую способность. В других вариантах осуществления для дополнительной корректировки свойств получаемой композиции могут быть использованы соли, сольваты, пролекарства, клатраты или стереоизомеры активных ингредиентов.

4. Наборы

В одном варианте осуществления предлагаемые изобретением активные ингредиенты не вводят пациенту в одно и то же время или одним и тем же способом введения. В другом варианте осуществления предлагаются наборы, которые упрощают введение соответствующих количеств активных ингредиентов.

В одном варианте осуществления набор включает лекарственную форму предлагаемого изобретением соединения. Наборы могут дополнительно включать один или более описанных в изобретении вторых активных ингредиентов или их

фармакологически активного мутанта или производное, или их комбинацию.

В других вариантах осуществления наборы могут дополнительно включать устройства, которые используют для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но этим не ограничивая, шприцы, капельницы, пластыри и ингаляторы.

Наборы могут дополнительно включать клетки или кровь для трансплантации, а также фармацевтически приемлемые среды, которые могут быть использованы для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставляется в твердой форме, которая должна быть повторно растворена для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер с соответствующей средой, в которой активный ингредиент может быть растворен с образованием несодержащего твердых частиц стерильного раствора, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых сред включают, но этим не ограничивая: воду для инъекции USP; водные среды, такие как, но этим не ограничивая, раствор хлорида натрия для инъекции, раствор Рингера для инъекции, раствор декстрозы для инъекции, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекции, и раствор Рингера с лактатом для инъекции; смешивающиеся с водой среды, такие как, но этим не ограничивая, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные среды, такие как, но этим не ограничивая, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, сезамовое масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

VI. ПРИМЕРЫ

Конкретные варианты осуществления иллюстрируются с помощью следующих неограничивающих примеров.

А. Общие методики синтеза соединения

В приведенных ниже примерах, если не указано иначе, то все температуры указаны в градусах Цельсия и все части и проценты выражены по массе. Реагенты могут приобретаться у их производителей, таких как фирма Sigma-Aldrich® Chemical Company, и могут использоваться без дополнительной очистки, если не указано иначе. Реагенты могут быть также синтезированы в соответствии со стандартными приведенными в литературе методиками, которые известны специалистам в этой области. Растворители могут приобретаться у фирмы Sigma-Aldrich® в герметичных бутылках марки Sure-Seal® и использоваться непосредственно после получения. Все растворители могут быть очищены с использованием стандартных методов, известных специалистам в этой области, если не указано иначе.

Если не указано иначе, то обычно приведенные ниже реакции проводили при температуре окружающей среды. Если не указано иначе, то обычно реакционные колбы были снабжены резиновой мембраной для введения субстратов и реагентов с помощью шприца. Аналитическую тонкослойную хроматографию (TLC) проводили с помощью пластин с силикагелем на стеклянной подложке и элюировали при соответствующих расходах растворителя (об./об.). Ход реакций контролировали с помощью ТСХ или жидкостной хроматомасс-спектрометрии (LCMS), и их прерывали в тот момент, когда достигалась полная конверсия исходного реагента. Проявление пластинок ТСХ осуществляли с помощью УФ-света (при длине волны 254 нм) или с помощью соответствующего проявляющего растворителя для ТСХ, такого как водный раствор KMnO_4 , активированный путем нагревания. Колоночную флэш-хроматографию (см., например, Still et al., J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)) проводили, например, с помощью силикагеля 60 или различных систем жидкостной хроматографии среднего давления

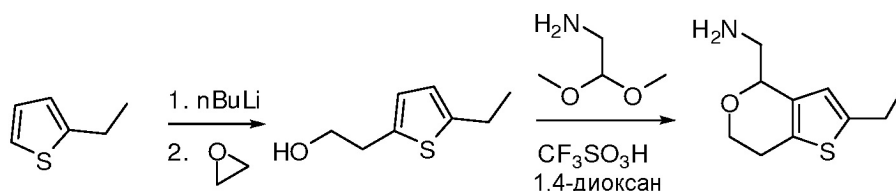
(MPLC) (таких как системы для разделения Biotage® или ISCO®).

Структуры соединений в приведенных ниже примерах подтверждали с помощью одного или более из следующих методов: спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса, масс-спектропии, элементного анализа и определения

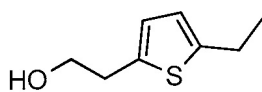
температуры плавления. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) регистрировали на ЯМР спектрометре, работающем при определенной напряженности поля. Химические сдвиги приводятся в частях на миллион (м.д., δ) в виде сдвига в сторону слабого поля относительно внутреннего стандарта, такого как тетраметилсилан (TMS). В качестве варианта, ^1H ЯМР спектры относили к сигналам от остаточных протонов в дейтерированных растворителях, например, следующих: $\text{CDCl}_3 = 7,25$ м.д.; $\text{DMCO-d}_6 = 2,49$ м.д.; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ м.д.; $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ м.д.

Мультиплетность пиков обозначается, например, следующим образом: s, синглет; d, дуплет; dd, двойной дуплет; t, триплет; dt, двойной триплет; q, квартет; br, уширенный; и m, мультиплет. Константы взаимодействия приводятся в герцах (Гц). Масс-спектры (MS) регистрировали на масс-спектрометре с химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI) или с ионизацией методом электрораспыления (ESI).

1. Общая методика А



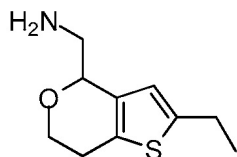
(a) Синтез 2-(5-этилтиофен-2-ил)этанола



К раствору 2-этилтиофена (2 г, 17,85 ммоль, 1 экв.) в безводном диэтиловом эфире при 0°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (8,6 мл, 21,4 ммоль, 2,5 М в гексанах, 1,2 экв.) в течение 15 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После охлаждения до 0°C добавляли раствор оксида этилена (1,1 мл, 21,4 ммоль, 1,2 экв.) в безводном эфире. После перемешивания при 0°C в течение 3 часов реакцию останавливали с помощью воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

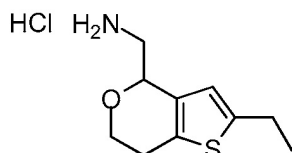
(b) Синтез (2-этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-метанамина



К раствору 2-(5-этилтиофен-2-ил)этанола (1 г, 6,4 ммоль, 1,1 экв.) и аминокетальдегида диметилацетала (612 мг, 5,83 ммоль, 1 экв.) добавляли по каплям $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2,7 г, 17,5 ммоль, 3 экв.) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой, корректировали значение pH до ~ 8 с помощью Na_2CO_3 , и экстрагировали с помощью EtOAc.

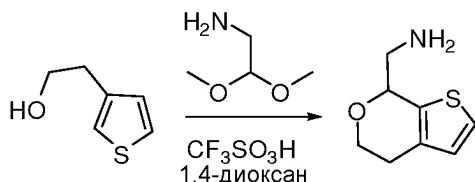
Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

(с) Синтез HCl соли (2-этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



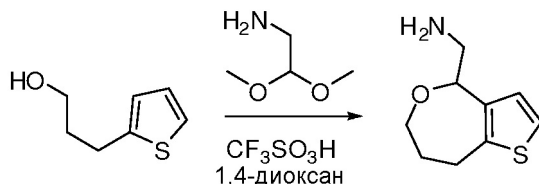
Раствор (2-этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-метанамина в МТВЕ обрабатывали газообразным HCl при 0°C в течение 10 минут. Осажденный продукт отфильтровывали в вакууме и сушили с получением требуемого продукта.

2. Общая методика В



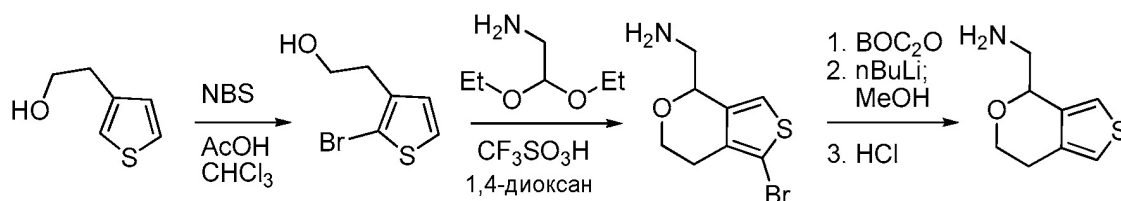
2-(Тиофен-3-ил)этанол (7,5 ммоль), аминокеталь (11,25 ммоль) и трифторметансульфовую кислоту (1,70 мл, 15 ммоль) объединяли в 7,5 мл 1,4-диоксана (безводного). Черноватый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем медленно выливали в насыщенный водный раствор K₂CO₃. Раствор промывали с помощью EtOAc (3×50 мл), и объединенные EtOAc промывки промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в MeOH и добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл). Раствор концентрировали до ~4 мл и добавляли МТВЕ (30 мл). Раствор обрабатывали ультразвуком, и желтовато-коричневый осадок фильтровали, промывали с помощью МТВЕ и сушили в вакууме.

3. Общая методика С

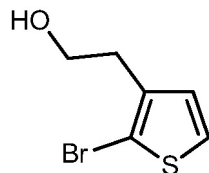


К 3-(тиофен-2-ил)пропан-1-олу (1 г, 7,0 ммоль) и аминокеталю (0,84 г, 7,0 ммоль) в 1,4-диоксане в сосуде для проведения микроволновых синтезов добавляли CF₃SO₃H (0,8 мл, 7,0 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 15 минут, затем смесь охлаждали, подщелачивали с помощью 10% KOH (водного), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, смешанного с нециклизованным побочным продуктом. Объединенную коричневую жидкость подвергали реакции установления Вос-защиты в соответствии со стандартными протоколами и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) с получением смеси нециклизованного и циклизированного продукта. Требуемое соединение с 7-членным кольцом выделяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой ОФ-ВЭЖХ (0,1% водный раствор NH₄HCO₃ в ацетонитриле).

4. Общая методика D

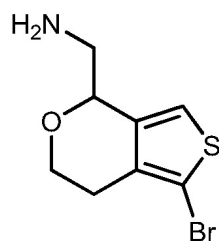


(a) Синтез 2-(2-бромтиофен-3-ил)этанола



NBS (0,58 г, 3,3 ммоль) добавляли к 2-(тиофен-3-ил)этанолу (0,4 г, 3,1 ммоль) в CHCl_3 :AcOH (1:1 по объему; 9 мл) при 0°C , и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем реакционную смесь разбавляли с помощью NaHCO_3 (насыщенный раствор) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) с получением региочистого бромтиофена.

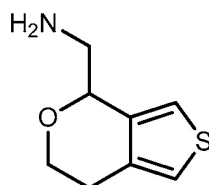
(b) Синтез (1-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиран-4-ил)метанамина



Бромтиофен (0,31 г, 1,5 ммоль) и аминокетальдегида диэтилацеталь (0,3 г, 2,25 ммоль) объединяли с 1,4-диоксаном (2 мл). Добавляли $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,45 г, 3,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 2 часов, затем смесь подщелачивали с помощью 10% KOH (водного), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта амина.

Устанавливали Вос-защиту в соответствии со стандартными протоколами.

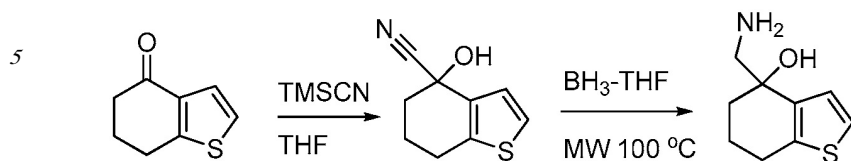
(c) Синтез (6,7-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиран-4-ил)метанамина



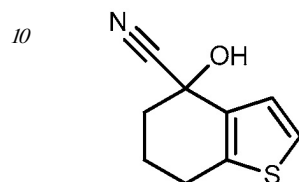
К очищенному Вос-защищенному бромтиофену (0,16 г, 0,45 ммоль) в THF (16 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 0,4 мл, 1,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем добавляли MeOH (2 мл), и реакционную смесь подогрели приблизительно до 22°C . Растворитель удаляли, и затем остаток повторно растворяли в MeOH для очистки с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой ОФ-ВЭЖХ (0,1% водный NH_4HCO_3 в ацетонитриле). Затем с Вос-защищенного материала снимали защиту с помощью HCl (4,0 М в 1,4-

диоксане, 5 мл), и полученную HCl соль осаждали с помощью МТВЕ (50 мл), фильтровали и выделяли в виде порошка белого цвета.

5. Общая методика Е

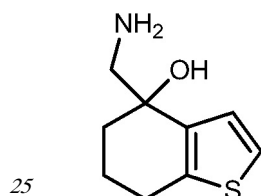


(a) Синтез 4-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-4-карбонитрила



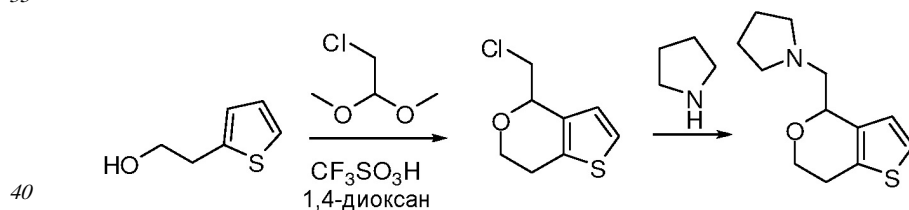
15 К 6,7-дигидробензо[б]тиофен-4(5Н)-ону (0,5 г, 3,3 ммоль) и N-оксиду триметиламина (0,074 г, 0,99 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли по каплям TMSCN. Полученную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 часов, затем полностью всю смесь помещали в колонку с силикагелем. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) давала требуемое соединение цианогидрина.

(b) Синтез 4-(аминометил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-4-ола

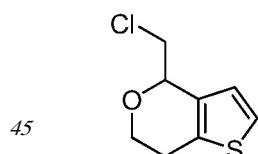


К соединению цианогидрина (0,59 г, 3,3 ммоль) в THF (6,5 мл) при 0°C добавляли ЛАН (1,0 М THF, 6,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме с получением требуемого аминспирта, который затем очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% водный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле). Растворитель удаляли в вакууме с получением соли муравьиной кислоты.

6. Общая методика F

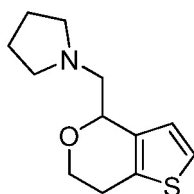


(a) Синтез 4-(хлорметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирана



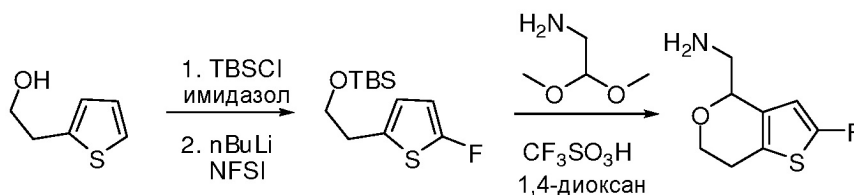
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-(тиофен-2-ил)этанола и хлорацетальдегида диэтилацетала в соответствии с общей методикой А.

(b) Синтез 1-((6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метил)пирролидина

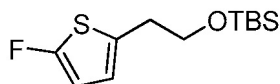


Смесь 4-(хлорметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирана (1 г, 5,305 ммоль, 1 экв.), пирролидина (11,3 г, 159,1 ммоль, 30 экв.) и NaI (50 мг) в DMF (50 мл) в закрытой емкости перемешивали при 130°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали в H₂O, и корректировали значение pH до ~2 с помощью 2н HCl. Полученный раствор промывали с помощью EtOAc. Затем корректировали значение pH водного слоя до 9-10 и экстрагировали с помощью EtOAc. EtOAc слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. После удаления легколетучих органических веществ из собранных фракций ВЭЖХ значение pH оставшейся водной фазы корректировали до ~8 насыщенным раствором Na₂CO₃. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенный EtOAc экстракт промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали с получением требуемого продукта.

7. Общая методика G

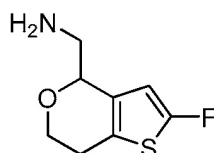


(a) Синтез трет-бутил(2-(5-фтортиофен-2-ил)этокси)-диметилсилана



К 2-тиофен-2-этанолу (1,28 г, 10 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) добавляли TBSCl (1,66 г, 11 ммоль), затем имидазол (1,36 г, 20 ммоль), и полученную мутную смесь перемешивали в течение 1 часа при 22°C. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью NH₄Cl (насыщенный раствор), и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO₃ (насыщенный раствор), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного защищенного спирта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(b) Синтез (2-фтор-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



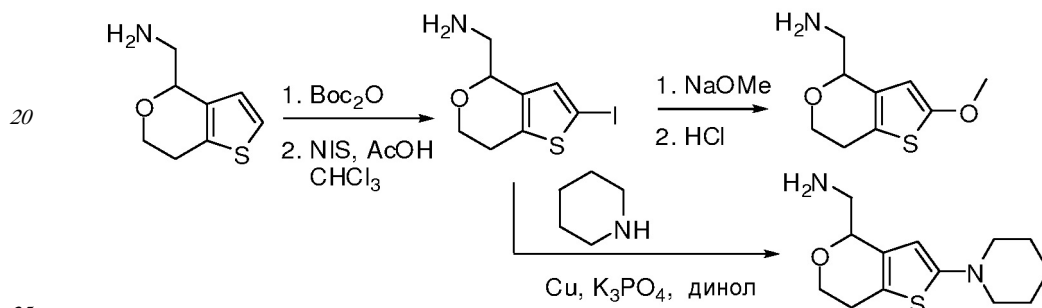
К силил-защищенному 2-(тиофен-2-ил)этанолу (0,96 г, 4,0 ммоль) в сухом Et₂O (20 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (2,5 М в гексанах, 2,38 мл), и полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 3 часов, затем добавляли NFSI (2,5 г, 7,9 ммоль), и смесь подогрели до 22°C в течение 3 часов. Образование продукта

контролировали с помощью газового хроматографа с масс-спектрометром (GC-MS). После того как больше не происходило образования продукта, реакцию прерывали с помощью MeOH, и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 50% EtOAc в гексанах) давала смесь фторированных и нефторированных TBS-защищенных этанолов, которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

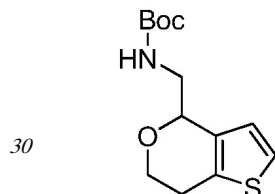
Проводили циклизацию в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ в соответствии с общей методикой А. При выделении смеси фторированных и нефторированных аминопиранов аминную функциональность защищали с помощью Boc_2O в присутствии 10% NEt_3 в метаноле.

Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 30% EtOAc в гексанах) давала смесь фторированных и нефторированных продуктов, которые подвергали дополнительной очистке с помощью ОФ-ВЭЖХ (0,1% водный раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) с получением чистого фторированного аналога. Вос-защитную группу на очищенном фторированном аналоге удаляли с помощью стандартной методики с получением соответствующего амина.

8. Общая методика Н

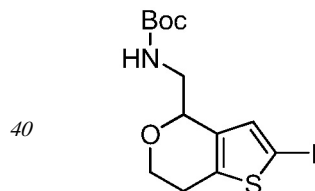


(а) Синтез трет-бутил (6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата



Раствор (6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина (6,3 г, 37,3 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (8,9 г, 40,8 ммоль, 1,1 экв.), и DMAP (10 мг) в THF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

(b) Синтез трет-бутил (2-иод-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата

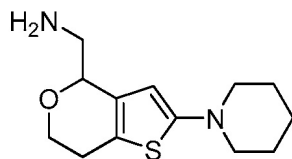


Раствор трет-бутил (6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата (2,9 г, 1,3 ммоль, 1 экв.), NIS (5,2 г, 2,2 ммоль, 2 экв.), и AcOH (3 мл) в CHCl_3 (50 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь нейтрализовывали триэтиламином, концентрировали и разбавляли водой. Смесь экстрагировали н-гексаном. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта

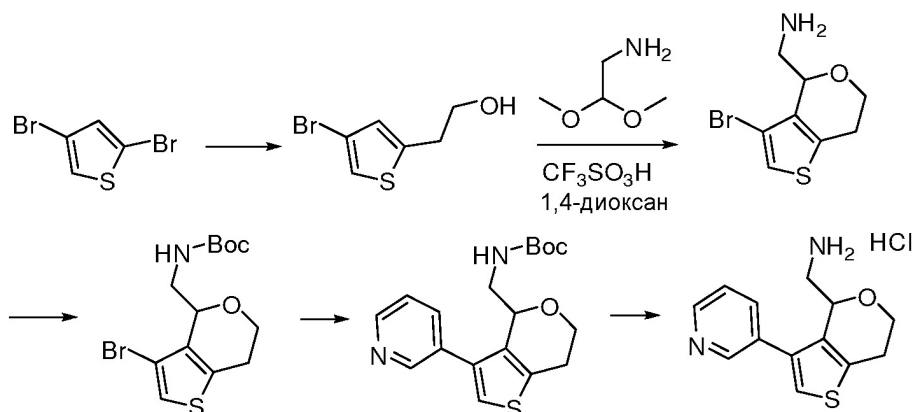
(3 г).

(с) Синтез (2-(пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина

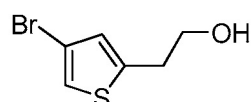


Смесь трет-бутил (2-иод-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата (400 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), пиперидина (2 мл), металлической Cu (6,4 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.) и $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (539,3 мг, 2,34 ммоль, 2,3 экв.) в 2-диметиламиноэтанол (диноле) (5 мл) перемешивали при 85°C в закрытом сосуде в течение 28 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 . Вос- защитную группу удаляли с помощью HCl при стандартных условиях с получением продукта (2-(пиперидин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина.

9. Общая методика I

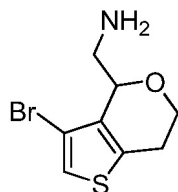


(a) Синтез 2-(4-бромтиофен-2-ил)этанола



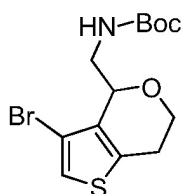
К раствору 2,4-дибромтиофена (1 г, 4,13 ммоль) в безводном эфире добавляли по каплям $n-BuLi$ (1,66 мл, 4,13 ммоль) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 0,5 часа к реакционной смеси быстро добавляли оксиран (0,32 мл, 19,28 ммоль/мл в эфире). После перемешивания при 0°C в течение 1,5 часов реакцию останавливали с помощью водного раствора NH_4Cl , экстрагировали с помощью EtOAc, концентрировали и очищали с получением требуемого продукта.

(b) Синтез (3-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



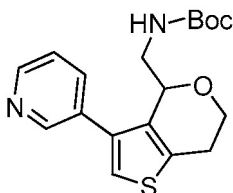
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-(4-бромтиофен-2-ил)этанола и аминокетальдегида диметилацетала в соответствии с общей методикой А.

(с) Синтез трет-бутил (3-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата



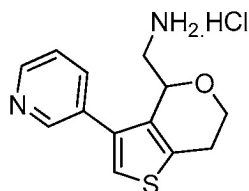
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (3-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина в соответствии с общей методикой Н.

(d) Синтез трет-бутил (3-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата



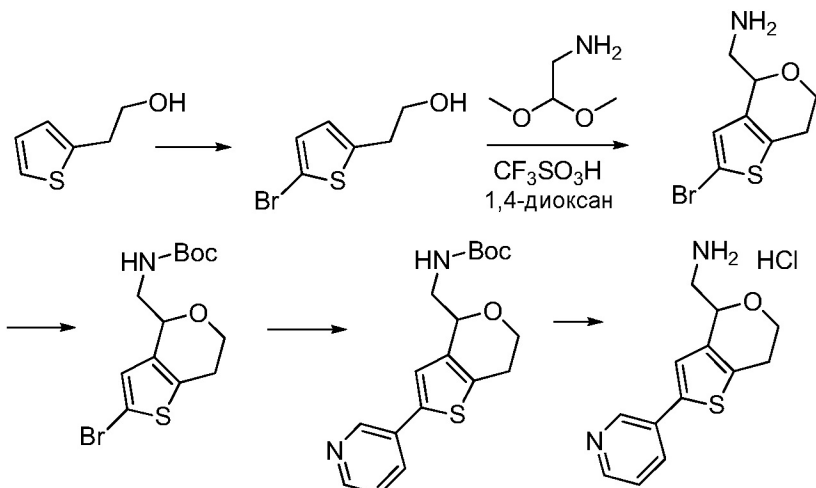
Указанное в заголовке соединение синтезировали из трет-бутил (3-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата в соответствии с общей методикой J.

(е) Синтез HCl соли (3-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина

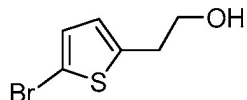


Указанное в заголовке соединение синтезировали из трет-бутил (3-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата в соответствии с общей методикой J(е).

10. Общая методика J



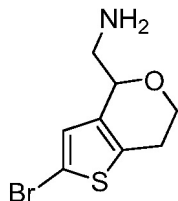
(a) Синтез 2-(5-бромтиофен-2-ил)этанола



К раствору 2-(тиофен-2-ил)этанола (3 г, 23,4 ммоль, 1 экв.) и HOAc (5 мл) в CHCl_3 добавляли порциями NBS при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь выливали в воду и

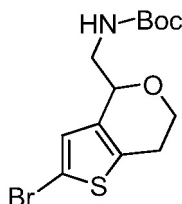
экстрагировали дважды с помощью CHCl_3 . Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

(b) Синтез (2-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



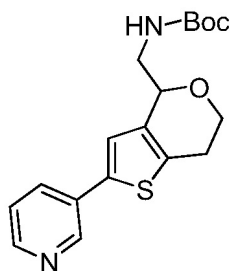
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2-(5-бромтиофен-2-ил)этанола и аминокетальдегида диметилацетала в соответствии с общей методикой А.

(с) Синтез трет-бутил (2-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали из (2-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина в соответствии с общей методикой Н.

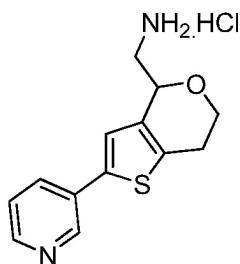
(d) Синтез трет-бутил (2-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата



Смесь трет-бутил (2-бром-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамата (500 мг, 1,44 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты (351 мг, 2,88 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 мг), PPh_3 (170 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане продували азотом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа, добавляли 457 мг Na_2CO_3 в 3 мл H_2O .

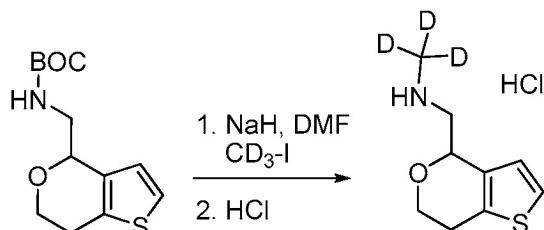
Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали дважды с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

(е) Синтез HCl соли (2-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



К раствору трет-бутил (2-(пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил) метилкарбамата в MeOH добавляли раствор HCl (10 мл, 5н в MeOH). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, и выпадало в осадок твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали в вакууме и промывали с

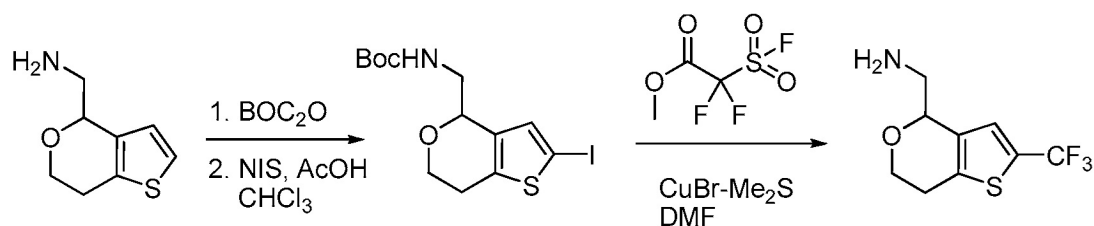
11. Общая методика К



трет-Бутил (6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метилкарбамат (1,96 ммоль) растворяли в безводном DMF (20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли одной порцией NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 86 мг, 2,15 ммоль), и полученную оранжевую суспензию перемешивали в течение 30 минут. Добавляли дейтерированный метилиодид (133 мкл, 2,15 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение от двух до трех дней. Через приблизительно 65 часов смесь выливали в H₂O (30 мл) и промывали с

помощью Et₂O (2×30 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (1×20 мл), и органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на системе Biotage (элюируя с градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением требуемого Вос-защищенного материала.

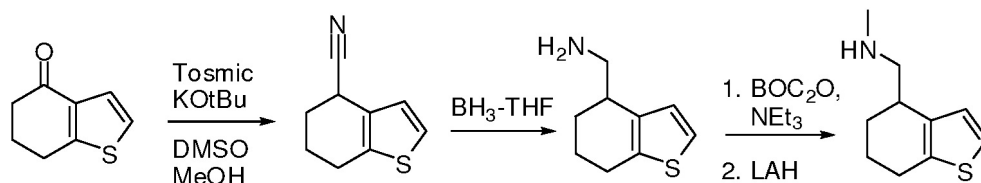
12. Общая методика L



Приведенное выше иодтиенильное соединение (0,22 г, 0,55 ммоль, полученное по общей методике Н), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,21 г, 1,1 ммоль) и CuBr•Me₂S (0,023 г, 0,11 ммоль) объединяли с безводным DMF (5 мл) в закрытом сосуде для проведения микроволновых синтезов. Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 10 минут при 90°C. С помощью LC-MS определяли, что реакция прошла на 5%. Реакционную смесь повторно подвергали микроволновому излучению в микроволновом реакторе при 100°C в течение 40 минут, затем с помощью LC-MS определяли, что реакция прошла на 95%. Реакционную смесь разбавляли с

помощью Et₂O (50 мл), и органический слой промывали с помощью NaHCO₃ (насыщенный водный) и затем соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трифторметильного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексанах) давала чистый трифторметильный продукт, с которого затем снимали защиту с помощью HCl (4 М в 1,4-диоксане, 5 мл), и полученную HCl соль осаждали с помощью MTBE (50 мл), фильтровали и выделяли в виде порошка белого цвета.

13. Общая методика М



(а) Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-4-карбонитрила

К раствору приведенного выше циклического кетона (1,0 г, 6,6 ммоль) и MeOH (330 мл) и ДМСО (10 мл) добавляли Tosmic (1,7 г, 8,7 ммоль), затем небольшими порциями KOtBu (2,5 г, 26,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 36 часов, затем удаляли легколетучие вещества в вакууме. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Органический слой промывали с помощью NH₄Cl (sat. aq.), соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 30% EtOAc в гексанах) с получением требуемого нитрильного соединения.

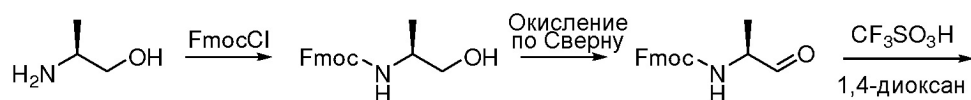
(б) Синтез (4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-4-ил)метанамина

Полученный нитрил (0,3 г, 1,8 ммоль) восстанавливали до первичного амина при использовании избытка BH₃·THF (10 мл, 10 ммоль), разбавляли до 20 мл с помощью 10 мл дополнительного THF. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем осторожно добавляли K₂CO₃ (насыщенный водный раствор) для прерывания реакции. Добавляли EtOAc и органический слой промывали с помощью NaHCO₃ и соевого раствора, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученное желтое масло дополнительно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением соединения первичного амина.

(с) Синтез N-метил-1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-4-ил)метанамина

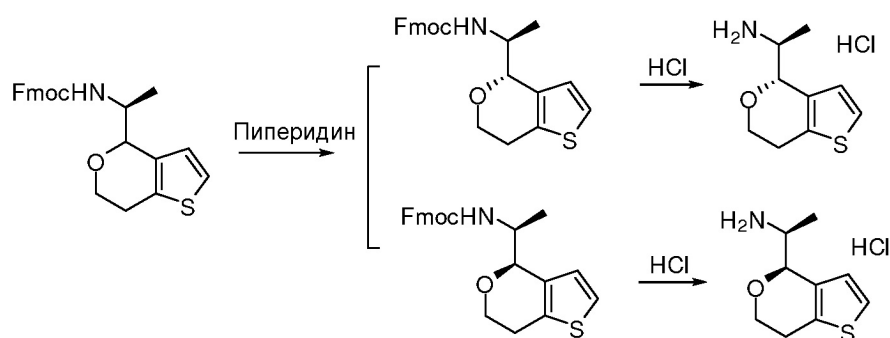
Защищали первичный амин с помощью избытка BOC₂O в растворе 10% NEt₃ в MeOH. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем удаляли все летучие вещества в вакууме. Неочищенный материал помещали в 10 мл THF. Добавляли по каплям 20 мл 1М LANE в THF, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем прерывали реакции путем осторожного добавления K₂CO₃ (насыщенный водный). Добавляли EtOAc, и органический слой промывали с помощью NaHCO₃ и соевого раствора, сушили над Na₂SO₄, и фильтровали. Полученное желтое масло дополнительно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением соединения вторичного амина.

14. Общая методика N



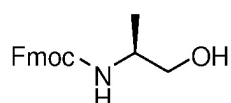
5

10



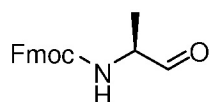
(a) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 1-гидрокси-3-метил-бутан-2-ил(метил) карбамата

15



К смеси (S)-2-аминопропан-1-ола (2 г, 26,6 ммоль) и Na_2CO_3 (5,6 г, 53,2 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (25 мл/25 мл) при 0°C добавляли FmocCl (10,2 г, 39,9 ммоль), и полученную смесь затем постепенно подогрели до комнатной температуры. После того как амин полностью прореагировал, что определялось с помощью ТСХ, добавляли воду (25 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г, 90%).

(b) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил метил(3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата

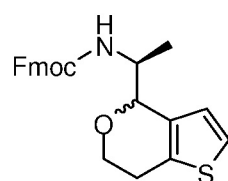


30

К раствору оксалилхлорида (1,89 г, 15,0 ммоль) в сухом DCM (10 мл) при -65°C добавляли по каплям ДМСО (1,2 г, 15,0 ммоль) в сухом DCM (10 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли по каплям N-Fmoc(S)-2-аминопропан-1-ол (3,0 г, 10,0 ммоль) в сухом DCM (20 мл). После перемешивания в течение 2 часов добавляли по каплям Et_3N (3,0 г, 30 ммоль), и смесь затем постепенно подогрели до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 94,9%).

40

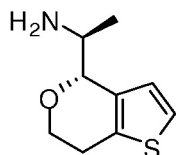
(c) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 1-(6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-4-ил)-2-метилпропил(метил)карбамата



45

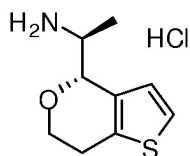
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил метил(3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата в соответствии с общей методикой А. Диастереомерные продукты на этой стадии разделяли с помощью ОФ-ВЭЖХ.

(d) Синтез (S)-1-((S)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)этанамин



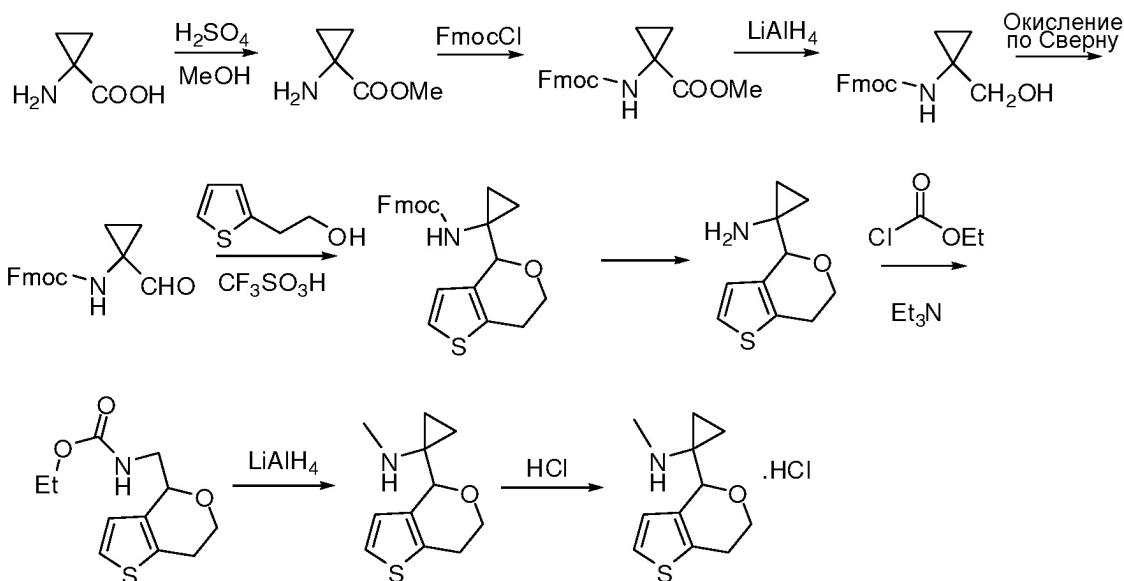
К раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил (S)-1-((S)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)этилкарбамата (885 мг, 3,0 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 0°C добавляли по каплям пиперидин (382 мг, 4,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционный

(e) Синтез HCl соли (S)-1-((S)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)этанамин



Раствор (S)-1-((S)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)этанамин (450 мг, 2,5 ммоль) в эфире (50 мл) обрабатывали газобразным HCl при 0°C в течение 10 минут. Осажденное твердое вещество отфильтровывали в вакууме и сушили с получением названного продукта (460 мг, 84%).

15. Общая методика О

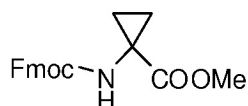


(a) Синтез метил 1-аминоциклогексанкарбоксилата



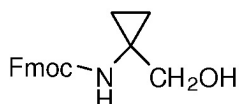
К MeOH (50 мл) добавляли по каплям SOCl_2 (8,8 г, 75,1 ммоль) при 0°C , затем добавляли одной порцией 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту (5,0 г, 49,8 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение от 1 до 3 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением соли указанного в заголовке соединения (5,8 г, 100%).

(b) Синтез метил 1-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)циклогексанкарбоксилата



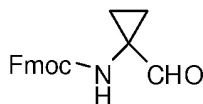
К смеси метил 1-аминоциклопропанкарбоксилата (5,8 г, 50,4 ммоль) и Na_2CO_3 (8,0 г, 74,6 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (50 мл) при 0°C добавляли FmocCl (19,4 г, 75,2 ммоль). Полученную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры. После того как амин полностью прореагировал, что определялось с помощью ТСХ, добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (3×60 мл). DCM экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 88%).

Синтез (9Н-флуорен-9-ил)метил 1-(гидроксиметил)-циклогексилкарбамата



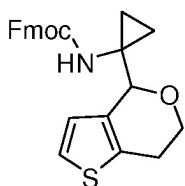
К раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил 1-(метоксикарбонил)-циклопропилкарбамата (15 г, 44,5 ммоль) в THF (100 мл) при -5°C добавляли порциями LiAlH_4 (1,0 г, 26,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов добавляли воду (10 мл) для прерывания реакции. Смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12,3 г, 90%).

(с) Синтез (9Н-флуорен-9-ил)метил 1-формилциклогексилкарбамата



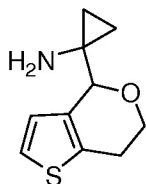
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

(d) Синтез (9Н-флуорен-9-ил)метил 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)циклогексилкарбамата



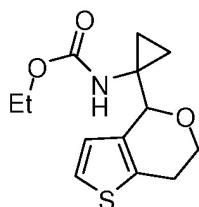
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой A(b).

(е) Синтез 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-циклогексанамина



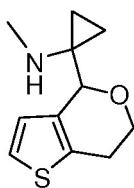
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N(d).

(f) Синтез этил 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)циклогексилкарбамата



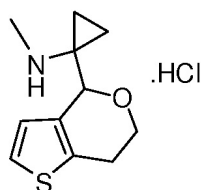
К раствору 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)циклопропанамина (1 г, 5,1 ммоль) и Et₃N (0,8 г, 7,5 ммоль) в сухом DCM (20 мл) при 0°C добавляли по каплям этилхлорформиат (0,8 г, 7,5 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 4 часов добавляли воду (20 мл) для прерывания реакции. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), и органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 83%).

(g) Синтез 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N-метилциклогексанамина



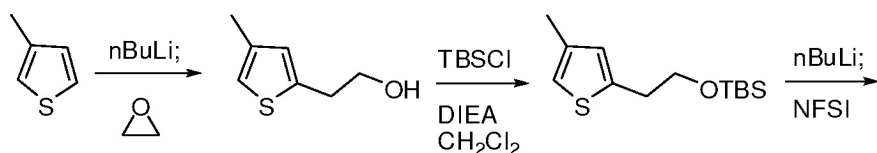
К раствору этил 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)циклопропилкарбамата (1,1 г, 4,1 ммоль) в сухом THF (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли одной порцией LiAlH₄ (152 мг, 4,0 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (5 мл) для прерывания реакции. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Объединенный экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 84%).

(h) Синтез HCl соли 1-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N-метилциклогексанамина

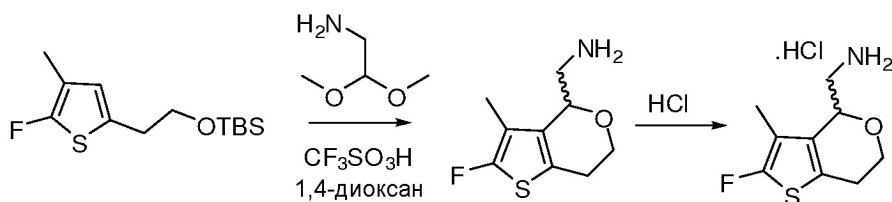


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

16. Общая методика Р

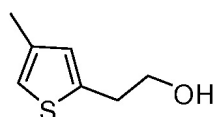


5



10

(a) Синтез 2-(4-метилтиофен-2-ил)этанола



15

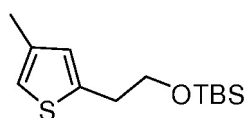
К раствору 3-метилтиофена (5 г, 51,0 ммоль) в сухом эфире (250 мл) при -65°C добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (25 мл, 2,5н в THF). После перемешивания в течение 1 часа добавляли одной порцией оксиран (2,7 г, 61,3 ммоль). Полученную реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию

затем прерывали водой. После разделения слоев органический слой промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением

указанного в заголовке соединения (6,2 г, 86%).

20

(b) Синтез трет-бутилдиметил(2-(4-метилтиофен-2-ил)этоксисилана



25

К раствору 2-(4-метилтиофен-2-ил)этанола (3,0 г, 21,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,1 г, 31,7 ммоль) в сухом DCM (50 мл) при 0°C добавляли по каплям TBSCl (4,8 г, 32,0 ммоль) в сухом DCM (20 мл), и смесь затем постепенно подогрели до комнатной температуры. После того как полностью расходовался спирт, добавляли воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования

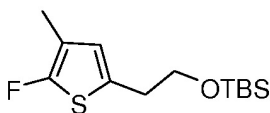
неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением

указанного в заголовке соединения (5,1 г, 94%).

30

35

(c) Синтез трет-бутил (2-(5-фтор-4-метилтиофен-2-ил)этоксисилана



40

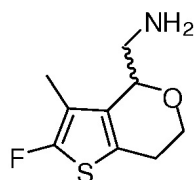
К раствору 2-(4-метилтиофен-2-ил)этоксисилана (5,1 г, 19,9 ммоль) в сухом THF (30 мл) при -5°C добавляли по каплям LDA (20 мл в THF, 30 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа добавляли по каплям NFSI (9,4 г, 29,8 ммоль) в сухом THF (10 мл), и полученную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Реакцию

прерывали водой (15 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), промывали соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением

указанного в заголовке соединения (3,7 г, 68%).

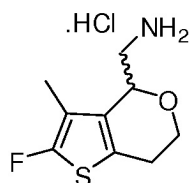
45

(d) Синтез (2-фтор-3-метил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



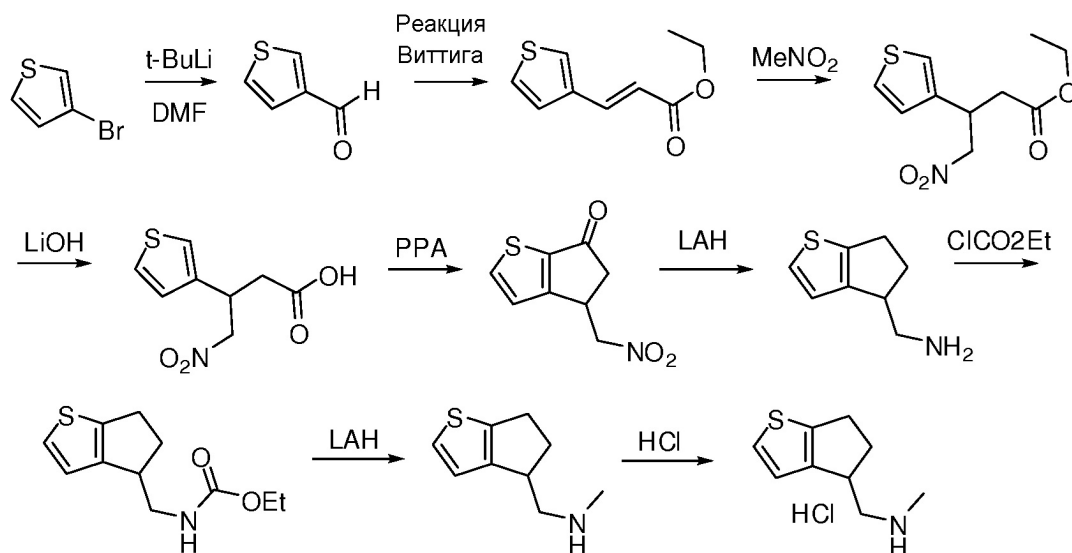
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой А.

(е) Синтез HCl соли (2-фтор-3-метил-6,7-дигидро-4Н-тиено-[3,2-с]пиран-4-ил) метанамина

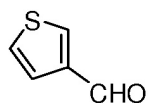


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

17. Общая методика Q

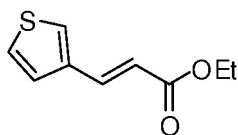


(a) Синтез тиофен-3-карбоксальдегида



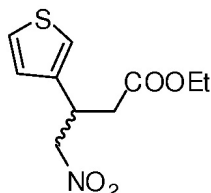
К раствору 3-бромтиофена (0,65 г, 4,0 ммоль) в безводном THF (20 мл) при -65°C добавляли трет-BuLi (3,5 мл, 8,8 ммоль, 2,5 М в гексане) в течение 15 минут. После перемешивания при -65°C в течение 30 минут, добавляли по каплям DMF (0,32 г, 4,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 2 часов. Реакцию останавливали с помощью воды, и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

(b) Синтез этил 3-(тиофен-3-ил)акрилата



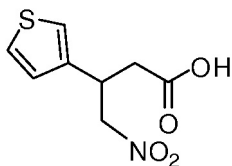
К раствору тиофен-3-карбальдегида (10 г, 89,3 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C добавляли порциями этил(трифенилфосфораниден)ацетат (35 г, 100,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (13,6 г, 83%).

(с) Синтез этил 4-нитро-3-(тиофен-3-ил)бутаноата



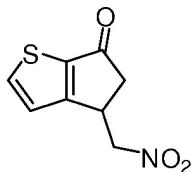
К раствору этил 3-(тиофен-3-ил)акрилата (5 г, 27,5 ммоль) в CH₃NO₂ (20 мл) добавляли Triton B (5 мл) в атмосфере N₂, и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 65%).

(d) Синтез 4-нитро-3-(тиофен-3-ил)бутановой кислоты



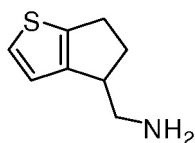
К раствору этил 4-нитро-3-(тиофен-3-ил)бутаноата (4,3 г, 18,2 ммоль) в MeOH (40 мл) при 0°C добавляли 3N водный NaOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли 2N HCl для корректировки pH до значения 3~4, затем экстрагировали с помощью DCM. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 87%).

(е) Синтез 4,5-дигидро-4-(нитрометил)циклопента[b]тиофен-6-она



К раствору 4-нитро-3-(тиофен-3-ил)бутановой кислоты (3,4 г, 15,9 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли PPA (20 г), и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После концентрирования реакционную смесь обрабатывали с помощью твердого NaOH, затем добавляли воду. После перемешивания в течение 30 минут смесь экстрагировали с помощью DCM. DCM экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 74%).

(f) Синтез (5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-4-ил)-метанамина

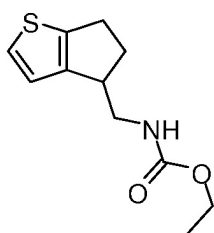


К раствору 4,5-дигидро-4-(нитрометил)циклопента[б]тиофен-6-она (2,3 г, 11,7 ммоль) в сухом THF (30 мл) при 0°C добавляли одной порцией LiAlH₄ (0,5 г, 13,1 ммоль).

Полученную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию прерывали водой и фильтровали.

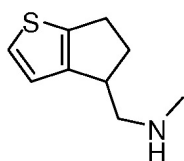
Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 72%).

(g) Синтез этил (5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-4-ил)метилкарбамата



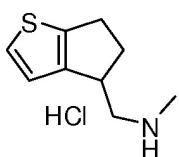
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O(g).

(h) Синтез 1-(5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-4-ил)-N-метилметанамина



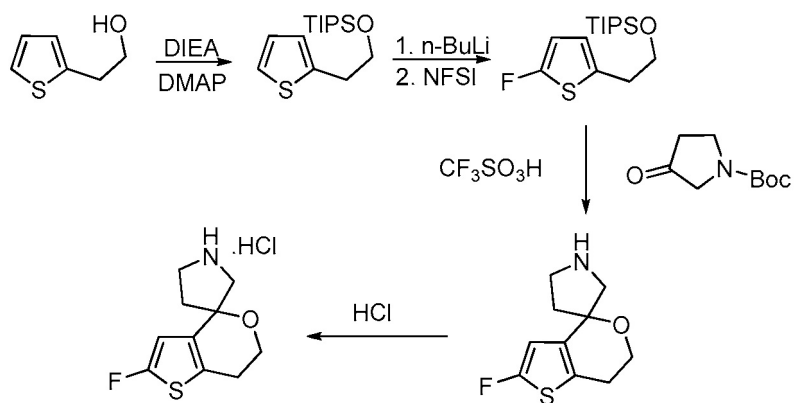
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O(h).

(i) Синтез HCl соли 1-(5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-4-ил)-N-метилметанамина

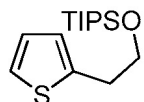


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N(e).

18. Общая методика R



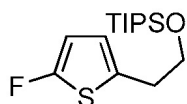
(а) Синтез триизопропил(2-(тиофен-2-ил)этокси)силана



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

P

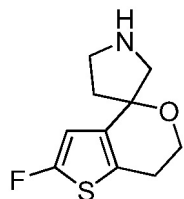
(b) Синтез (2-(5-фтортиофен-2-ил)этокси)триизопропилсилан



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

P.

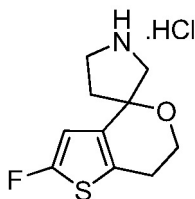
(с) Синтез 2'-фтор-6',7'-дигидроспиро[пирролидин-3,4'-тиено[3,2-с]пирана]



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

A.

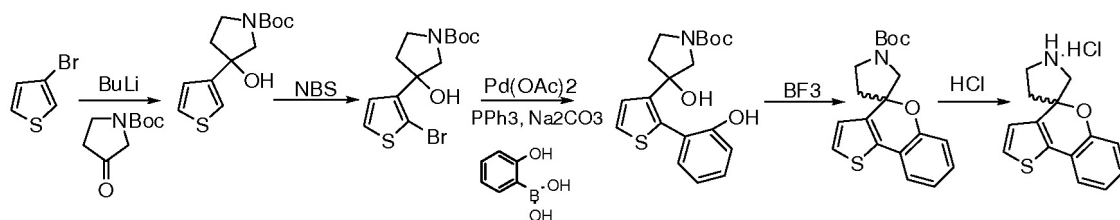
(d) Синтез HCl соли 2'-фтор-6',7'-дигидроspиро[пирролидин-3,4'-тиено[3,2-с]пирана]



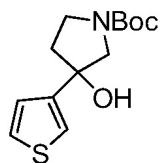
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

N.

19. Общая методика S

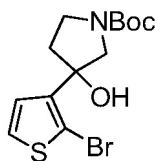


(а) Синтез трет-бутил 3-гидрокси-3-(тиофен-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата



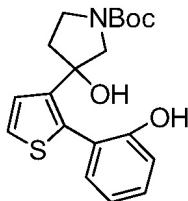
К раствору 3-бромтиофена (10 г, 61,8 ммоль) в сухом эфире (200 мл) при -65°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям $n\text{-BiLi}$. После перемешивания при -65°C в течение 1 часа добавляли по каплям трет-бутил 3-оксопирролидин-1-карбоксилат (13,7 г, 74,2 ммоль) в сухом эфире (80 мл). После добавления реакцию смесь подогрели при 0°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию останавливали водой и экстрагировали эфиром. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (9,8 г, 59%).

(b) Синтез трет-бутил 3-(2-бромтиофен-3-ил)-3-гидрокси-3-(2-(3-(3-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-3-hydroxythiophen-3-yl)pyrrolidin-1-yl)propanoate



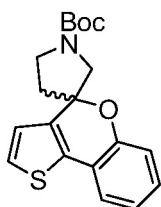
К раствору трет-бутил 3-гидрокси-3-(тиофен-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (5 г, 18,6 ммоль) в AcOH (10 мл) и CHCl_3 (10 мл) при 0°C добавляли порциями NBS (5,0 г, 27,9 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов реакцию смесь обрабатывали с помощью Na_2SO_3 и воды, затем экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, 84%).

(c) Синтез трет-бутил 3-гидрокси-3-(2-(2-гидроксифенил)-тиофен-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата



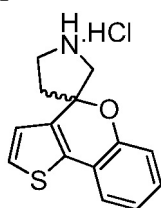
Смесь трет-бутил 3-(2-бромтиофен-3-ил)-3-гидрокси-3-(2-(3-(3-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-3-hydroxythiophen-3-yl)pyrrolidin-1-yl)propanoate (5 г, 13,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31 мг, 0,14 ммоль), Ph_3P (147 мг, 0,42 ммоль), 2-гидроксифенилбороновой кислоты (1,74 г, 27,6 ммоль) и Na_2CO_3 (2,9 г, 27,6 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (10 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 3 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры реакцию смесь несколько раз экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, 88%).

(d) Синтез трет-бутил спиро[пирролидин-3,4'-тиено[3,2-с]хромен]-1-карбоксилата



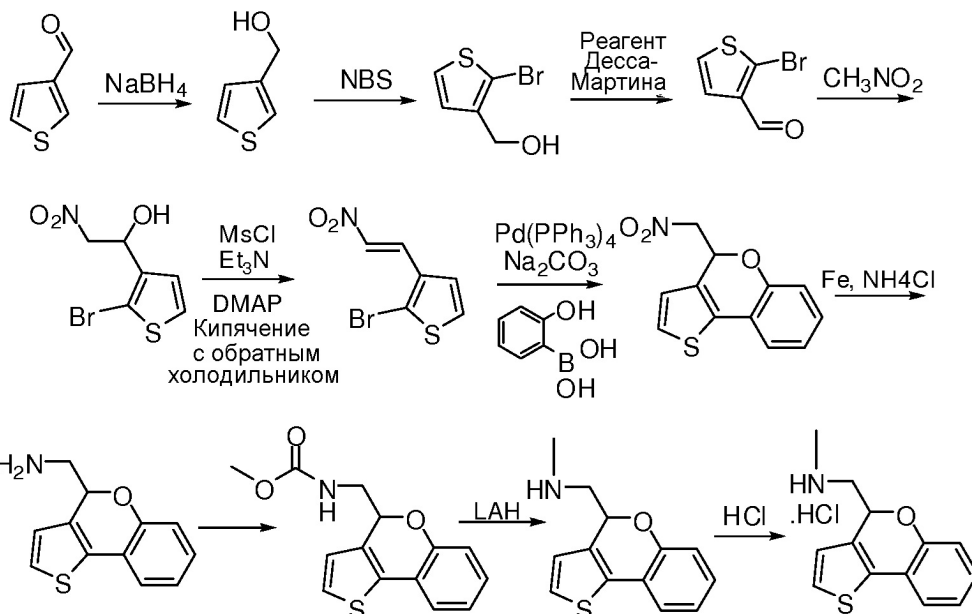
К раствору трет-бутил 3-гидрокси-3-(2-(2-гидроксифенил)-тиофен-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата (4,4 г, 12,1 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C добавляли по каплям BF_3 (1,6 г, 24,2 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь обрабатывали водой и несколько раз экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 92%).

(е) Синтез HCl соли трет-бутил спиро[пирролидин-3,4'-тиено[3,2-с]хромен]-1-карбоксилата

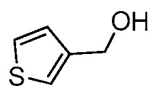


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

20. Общая методика T



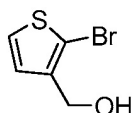
(а) Синтез тиофен-3-илметанола



К раствору тиофен-3-карбальдегида (10 г, 89,3 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH_4 (1,7 г, 45,0 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 3 часов реакцию прерывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью

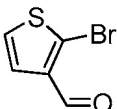
колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (9,7 г, 95%).

(b) Синтез (2-бромтиофен-3-ил)метанола



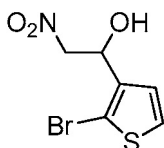
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S.

(c) Синтез 2-бромтиофен-3-карбальдегида



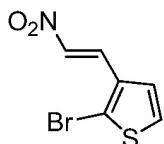
К раствору (2-бромтиофен-3-ил)метанола (5 г, 26,3 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (13,4 г, 31,6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 3 часов добавляли воду и Na₂SO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 83%).

(d) Синтез 1-(2-бромтиофен-3-ил)-2-нитроэтанола



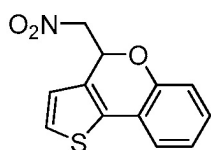
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(e) Синтез (E)-2-бром-3-(2-нитровинил)тиофена



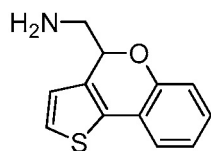
К раствору 1-(2-бромтиофен-3-ил)-2-нитроэтанола (3 г, 12,0 ммоль), DMAP (146 мг, 1,2 ммоль) и Et₃N (2,4 г, 24,0 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли по каплям MsCl (2,4 г, 24,0 ммоль). Полученную смесь затем кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 88%).

(f) Синтез 4-(нитрометил)-4H-тиено[3,2-c]хромена



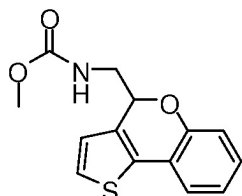
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S(c).

(g) Синтез (4H-тиено[3,2-c]хромен-4-ил)метанамина



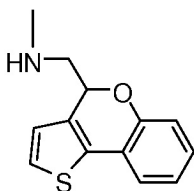
К раствору 4-(нитрометил)-4H-тиено[3,2-с]хромена (2,5 г, 10,7 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли NH_4Cl (5,4 г, 100 ммоль) и Fe (2,8 г, 50 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 96%).

(h) Синтез этил (4H-тиено[3,2-с]хромен-4-ил)метилкарбамата



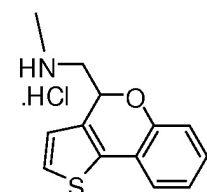
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O.

(i) Синтез N-метил-1-(4H-тиено[3,2-с]хромен-4-ил)метанамина



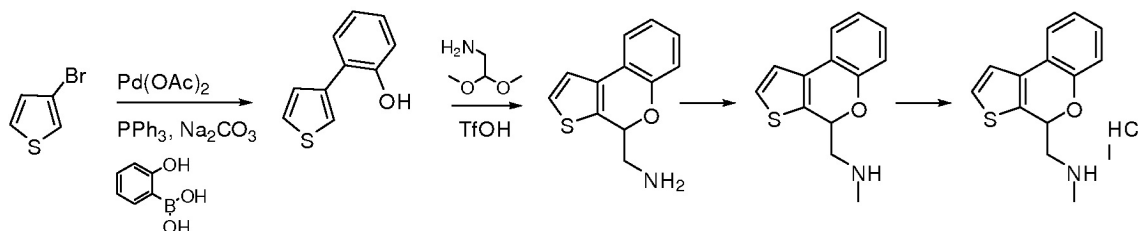
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O.

(j) Синтез HCl соли N-метил-1-(4H-тиено[3,2-с]хромен-4-ил)метанамина

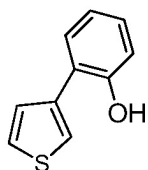


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

21. Общая методика U



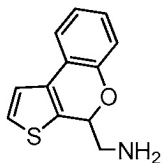
(a) Синтез 2-(тиофен-3-ил)фенола



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

S(c).

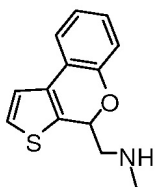
(b) Синтез (4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

A.

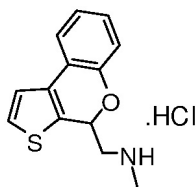
(c) Синтез N-метил-1-(4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

O.

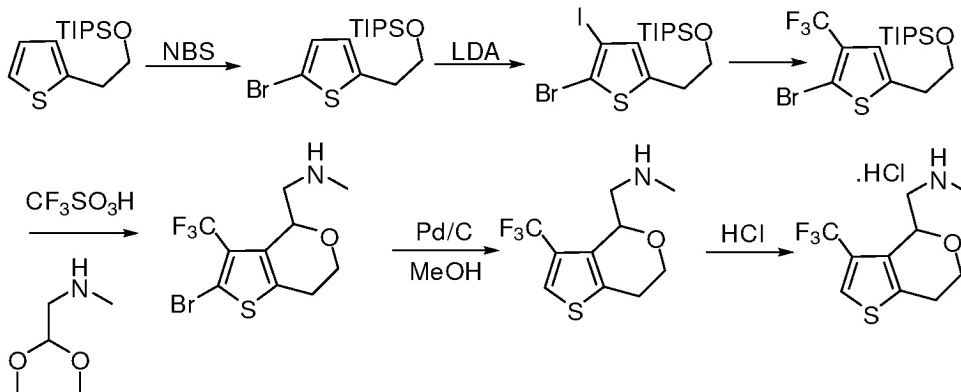
(d) Синтез HCl соли N-метил-1-(4Н-тиено[2,3-с]хромен-4-ил)метанамина



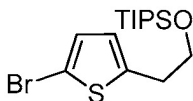
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

N.

22. Общая методика V



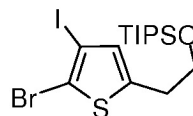
(a) Синтез (2-(5-бромтиофен-2-ил)этокс)триизопропилсилана



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

S.

(b) Синтез (2-(5-бром-4-иодтиофен-2-ил)этокс)триизопропилсилана

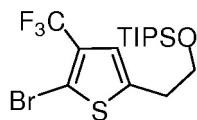


К раствору (2-(5-бромтиофен-2-ил)этокс)триизопропилсилана (7,24 г, 20 ммоль) в сухом THF (80 мл) при -5°C добавляли по каплям LDA (20 мл в THF, 30 ммоль). После

перемешивания в течение 1 часа добавляли по каплям NIS (6,75 г, 30 ммоль) в сухом THF (20 мл), и полученную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Реакцию прерывали водой (30 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации

и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г, 61%).

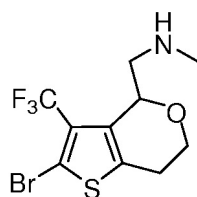
(с) Синтез (2-(5-бром-4-(трифторметил)тиофен-2-ил)этокси)-триизопропилсилана



Раствор CuBr (20 мг, 0,15 ммоль) и Me₂S (10 мг, 0,15 ммоль) в DMF (10 мл)

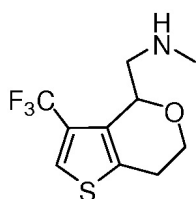
перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли (2-(5-бром-4-иодтиофен-2-ил)этокси)-триизопропилсилан (0,35 г, 0,71 ммоль) и метил 3,3-дифтор-3-(фторсульфонил)пропаноат (0,27 г, 1,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 160°C в течение 4 часов. После этого смесь охлаждали и экстрагировали гексанами (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

(d) Синтез 1-(2-бром-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N-метилметанамина



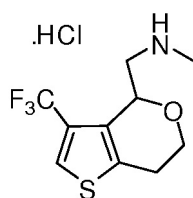
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Р.

(е) Синтез N-метил-1-(3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина



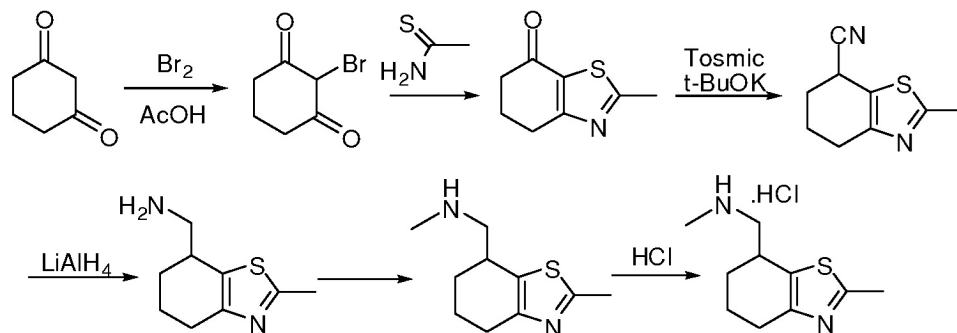
К раствору 1-(2-бром-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N-метилметанамина (5 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C. Создавали вакуум, и реакционный сосуд три раза заполняли газообразным водородом. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂. После завершения восстановления реакцию смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого продукта.

(f) Синтез HCl соли N-метил-1-(3-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)метанамина

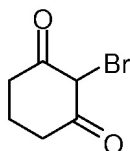


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

23. Общая методика W

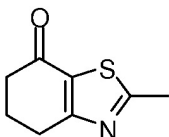


(a) Синтез 2-бромциклогексан-1,3-диона



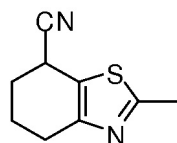
Циклогексан-1,3-дион (11,2 г, 0,1 моль) суспендировали в ледяной воде (70 мл), и добавляли по каплям бром (5,16 мл, 0,1 моль) в течение 5 минут. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Суспензию фильтровали, и твердое вещество перемешивали в воде (200 мл) в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали в вакууме, споласкивали водой и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этанола с получением указанного в заголовке соединения.

(b) Синтез 2-метил-5,6-дигидробензо[d]тиазол-7(4H)-она



К раствору этантиоамида (0,75 г, 10 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли порциями 2-бромциклогексан-1,3-дион (1,9 г, 10 ммоль). Реакционный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов при перемешивании. После удаления растворителей остаток разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Отделенный водный слой подщелачивали раствором карбоната натрия. Полученное твердое вещество отфильтровывали в вакууме, споласкивали водой. Твердое вещество суспендировали в метаноле и затем выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

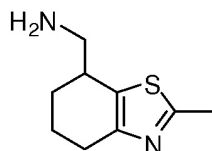
(c) Синтез 2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-7-карбонитрила



К перемешиваемому и охлаждаемому раствору 5,6-дигидро-2-метилбензо[d]тиазол-

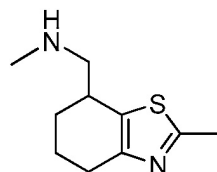
7(4H)-она (1,67 г, 10 ммоль) и TOSMIC (2,5 г, 13 ммоль) в смеси DME (25 мл) и абсолютного этанола (25 мл) добавляли порциями твердый трет-BuOK (2,8 г, 24 ммоль) при поддержании реакционной температуры от 5 до 10°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и при 30-45°C в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры. Осадок (TosK) отфильтровывали и споласкивали с помощью DME. Объединенные DME растворы концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии.

(d) Синтез (2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-7-ил)-метанамина



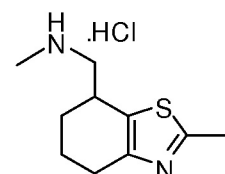
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O(h).

(e) Синтез N-метил-1-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]-тиазол-7-ил)метанамина



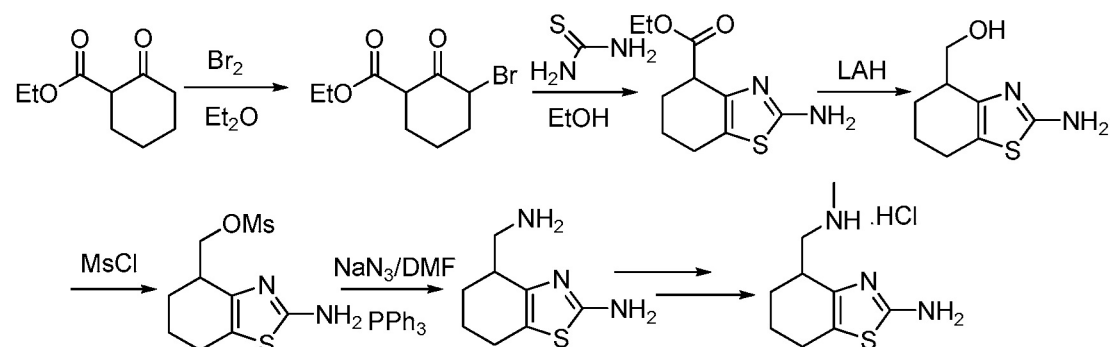
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O.

(f) Синтез HCl соли N-метил-1-(2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-7-ил)метанамина

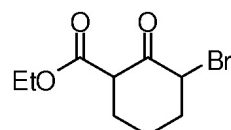


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

24. Общая методика X

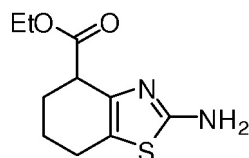


(a) Синтез этил 3-бром-2-оксоциклогексанкарбоксилата



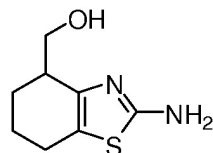
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой W.

(b) Синтез этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-4-карбоксилата



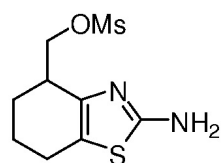
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой W.

(c) Синтез (2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-4-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O(h).

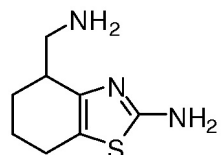
(d) Синтез (2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-4-ил)метилметансульфоната



К раствору (2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-4-ил)метанола (3,3 ммоль) и Et_3N (1,4 мл, 10 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям MsCl (0,3 мл, 3,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), фильтровали и сушили с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на

следующей стадии без дополнительной очистки.

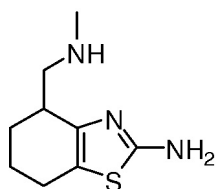
(e) Синтез 4-(аминометил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин



К раствору (2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-4-ил)метилметансульфоната (3,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN_3 (0,21 г, 3,3 ммоль). Полученную смесь

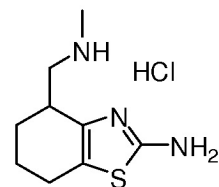
перемешивали при 85°C в течение 30 минут. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc . Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт растворяли в THF (20 мл) и добавляли H_2O (10 мл), Na_2CO_3 (0,35 г, 3,3 ммоль) и PPh_3 (0,8 г, 3 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc , и органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и концентрирования получали неочищенный продукт и использовали его непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

(f) Синтез N-метил-4-((метиламино)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин



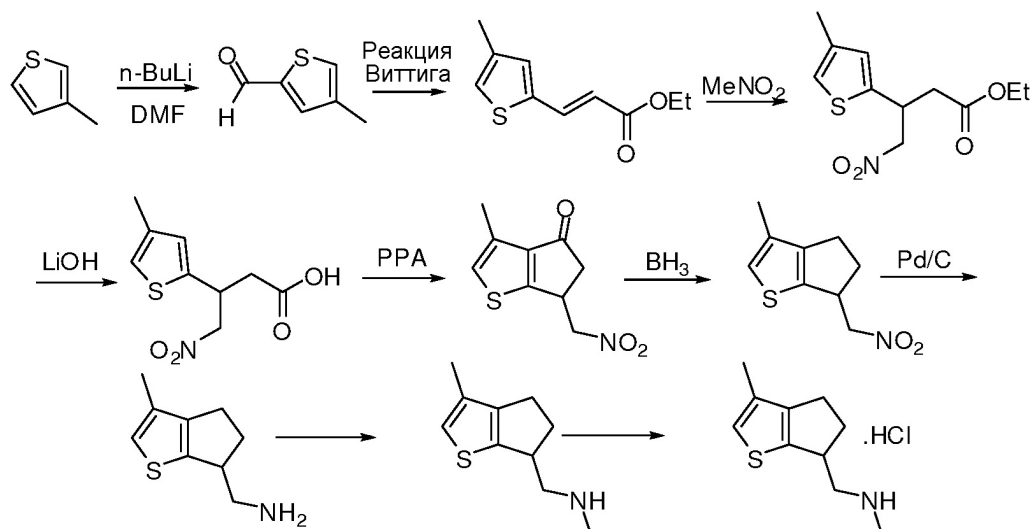
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой О.

(g) Синтез HCl соли N-метил-4-((метиламино)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин

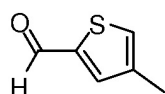


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

25. Общая методика Y

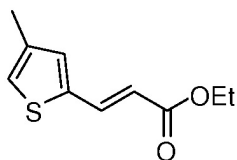


(a) Синтез 4-метилтиофен-2-карбальдегида



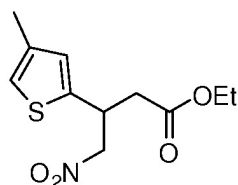
К раствору 3-метилтиофена (1,89 г, 15,0 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -65°C добавляли по каплям n-BuLi (15,0 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли по каплям DMF (3,0 г, 10,0 ммоль) в сухом THF (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г, 90%).

(b) Синтез (E)-этил 3-(4-метилтиофен-2-ил)акрилата



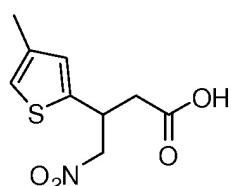
5 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(с) Синтез этил 3-(4-метилтиофен-2-ил)-4-нитробутаноата



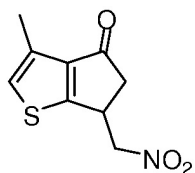
10 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(d) Синтез 3-(4-метилтиофен-2-ил)-4-нитробутановой кислоты



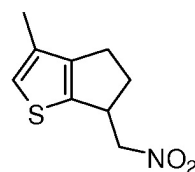
15 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(e) Синтез 3-метил-6-(нитрометил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-4-она



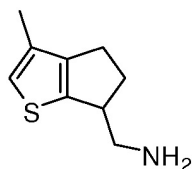
20 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(f) Синтез 3-метил-6-(нитрометил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофена



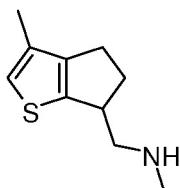
25 Раствор 3-метил-6-(нитрометил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-4-она (9,5 г) в $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$ (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ анализ показывал полное расходование исходного реагента. Реакционную смесь подкисляли до pH 2 с помощью 10% HCl и перемешивали в течение 2 часов. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100×3 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 5 г указанного в заголовке соединения (выход: 56,4%).

30 (g) Синтез (3-метил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-6-ил)метанамина



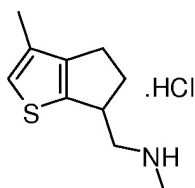
К раствору 3-метил-6-(нитрометил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофена (5 г) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C и реакцию проводили в атмосфере водорода, подаваемого из баллона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ анализ показывал полное расходование исходного реагента, и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в Et₂O и обрабатывали газообразным HCl при 0°C в течение 10 минут. Осажденный продукт отфильтровывали в вакууме и сушили с получением 4,0 г HCl соли указанного в заголовке соединения.

(h) Синтез N-метил-1-(3-метил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-6-ил)метанамина



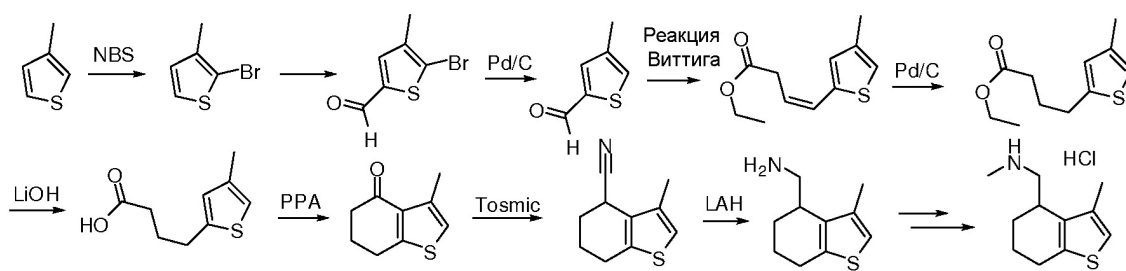
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O.

(i) Синтез HCl соли N-метил-1-(3-метил-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-6-ил)метанамина

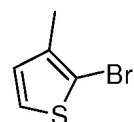


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N(e).

26. Общая методика Z

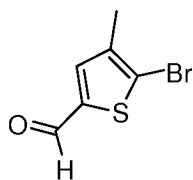


(a) Синтез 2-бром-3-метилтиофена



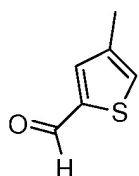
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S.

(b) Синтез 5-бром-4-метилтиофен-2-карбальдегида



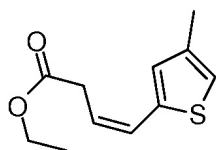
К раствору 2-бром-3-метилтиофена (2,66 г, 15,0 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -65°C добавляли по каплям раствор LDA (15,0 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли по каплям DMF (3,0 г, 10,0 ммоль) в сухом THF (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и добавляли воду. После прерывания реакции реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

(с) Синтез 4-метилтиофен-2-карбальдегида



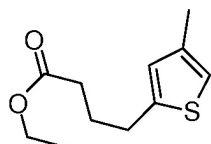
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V(e).

(d) Синтез (Z)-этил 4-(4-метилтиофен-2-ил)бут-3-еноата



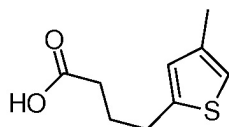
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

(e) Синтез этил 4-(4-метилтиофен-2-ил)бутаноата



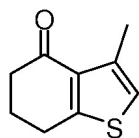
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V(e).

(f) Синтез 4-(4-метилтиофен-2-ил)бутановой кислоты



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q.

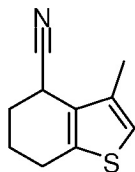
(g) Синтез 3-метил-6,7-дигидробензо[b]тиофен-4(5H)-она



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

Q.

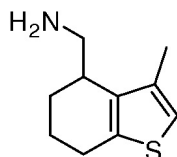
(h) Синтез 3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-4-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

W.

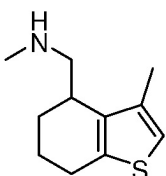
(i) Синтез (3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

W.

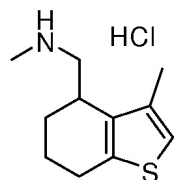
(j) Синтез N-метил-1-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]-тиофен-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

O.

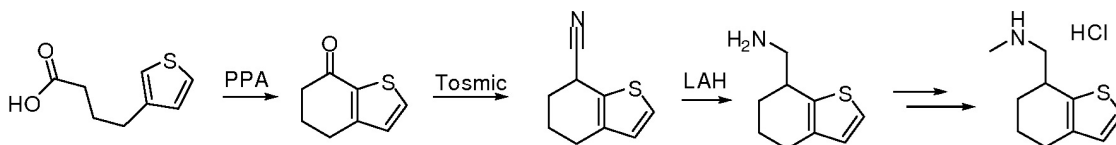
(k) Синтез HCl соли N-метил-1-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

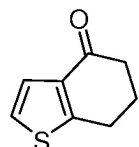
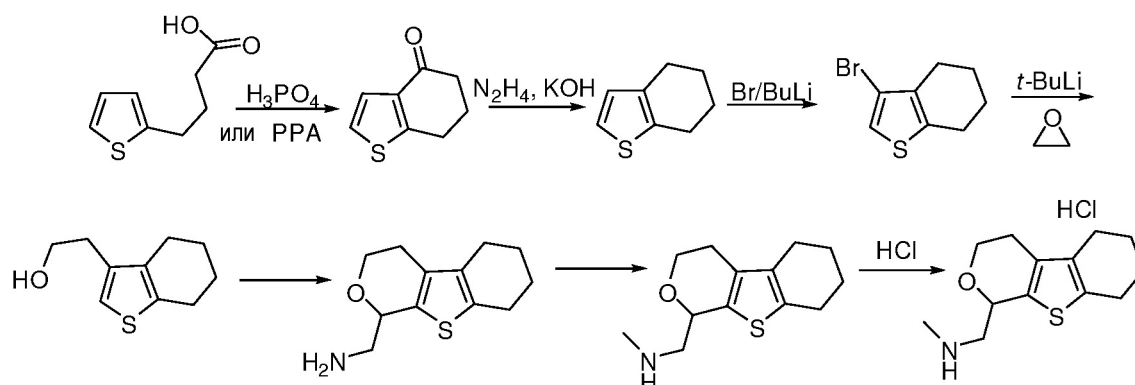
N.

27. Общая методика AA



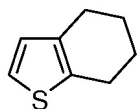
Приведенные выше соединения, 4-(тиофен-3-ил)бутановую кислоту, 5,6-дигидробензо [b]тиофен-7(4H)-он, 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-7-карбонитрил, (4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-7-ил)метанамин и N-метил-1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-7-ил)метанамин синтезировали в соответствии с общей методикой Z. HCl соль N-метил-1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-7-ил)метанамина синтезировали в соответствии с общей методикой N.

28. Общая методика BB



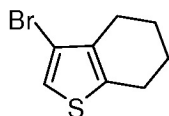
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой Q и Z.

(b) Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофена



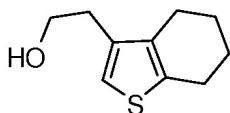
Смесь исходного реагента (4,93 ммоль), этиленгликоля (3,6 мл), 88% КОН (0,55 г, 9,8 ммоль), и 85% гидрата гидразина (0,62 мл) кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно получаса. Затем холодильник убирали для испарения водной жидкости. Температура реакционной смеси достигала приблизительно 200°C. После кипячения реакционной смеси с обратным холодильником в течение ночи смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии.

(c) Синтез 3-бром-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофена



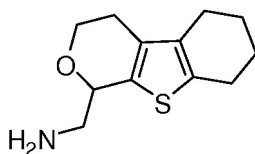
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой T.

(d) Синтез 2-(4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-ил)этанола



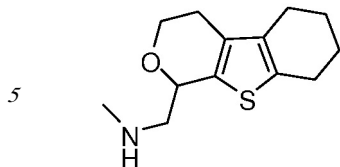
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой P.

(e) Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен[2,3-с]пиран-7-ил)амин



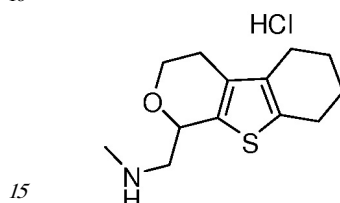
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой

В.

(f) Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен[2,3-*c*]пиран-7-ил)метанамина

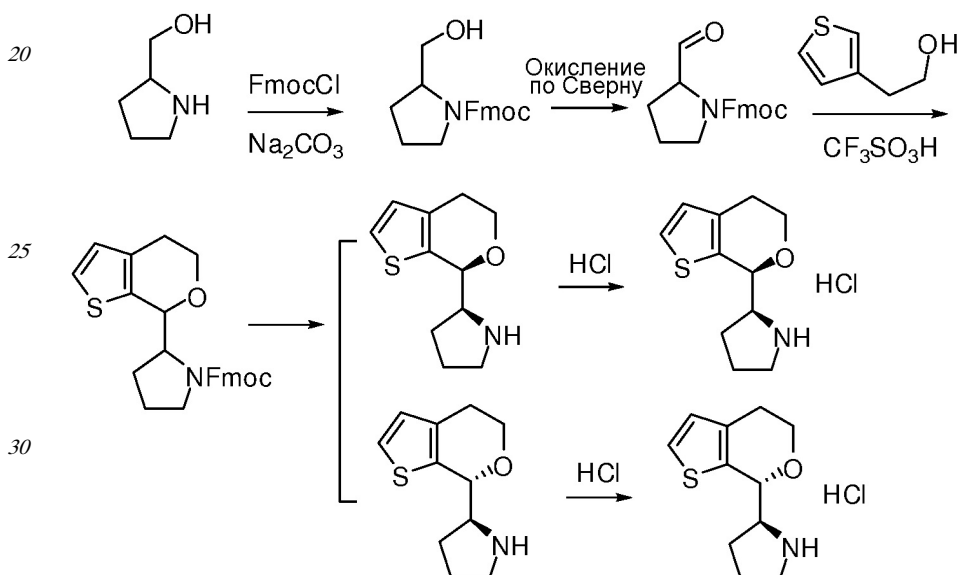
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O(g, h).

10 (g) Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен[2,3-*c*]пиран-7-ил)метанамина

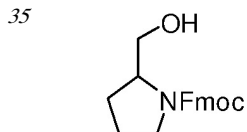


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N(e).

29. Общая методика СС

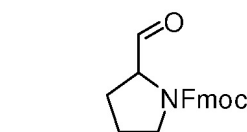


35 (a) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O, используя пирролидин-2-илметанол в качестве исходного реагента.

45 (b) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 2-формилпирролидин-1-карбоксилата



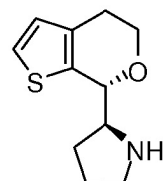
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой O.

(c) Синтез (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 2-((R)-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-*c*]пиран-7-ил)пирролидин-1-карбоксилата



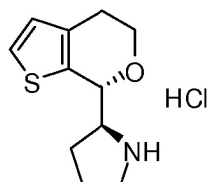
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
В. Диастереомерные продукты разделяли на этой стадии с помощью ОФ-ВЭЖХ.

(d) Синтез (S)-2-((R)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)пирролидина



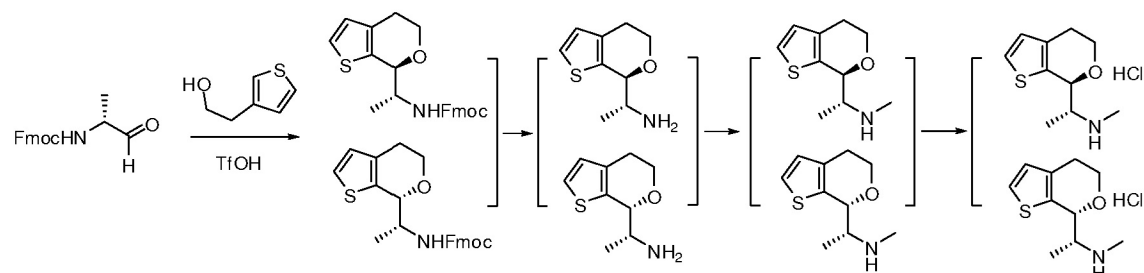
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
N(d).

(е) Синтез HCl соли (S)-2-((R)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)пирролидина

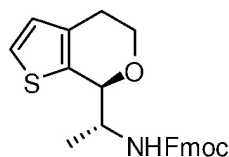


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
N(d).

30. Общая методика DD

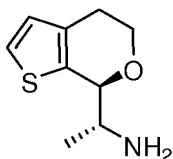


(а) (9Н-флуорен-9-ил)метил (R)-1-((S)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)
этилкарбамата



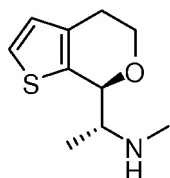
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
О.

(b) (R)-1-((S)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)этанамина



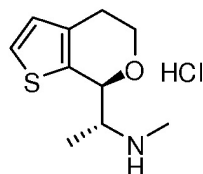
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
О.

(с) Синтез (R)-1-((S)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилэтанамина



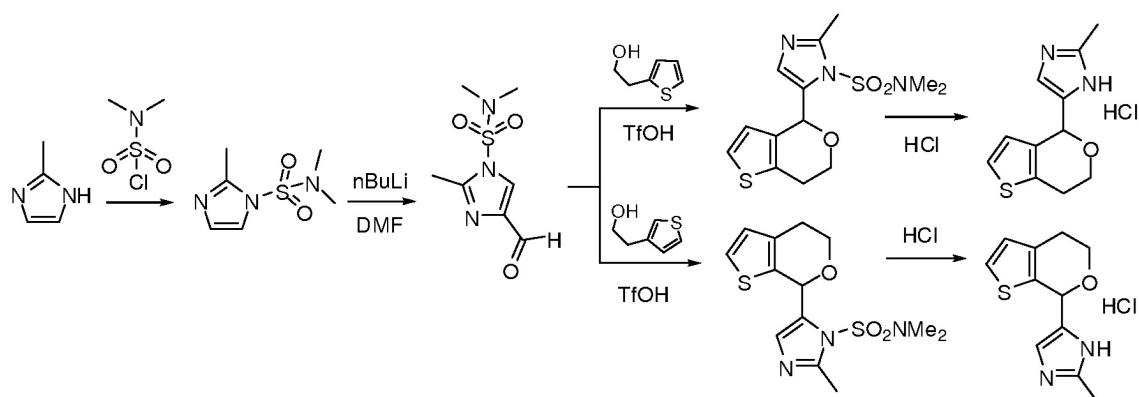
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой О.

(d) Синтез HCl соли (R)-1-((S)-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилэтанамин

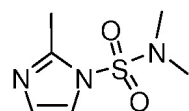


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой О.

31. Общая методика ЕЕ

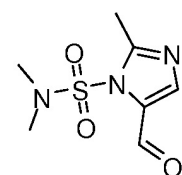


(a) Синтез N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида



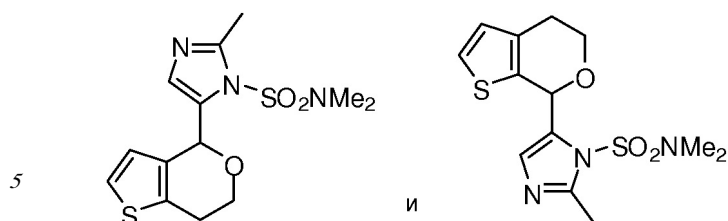
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, приведенной в публикации J. Org. Chem. 1989, 54, 1256.

(b) Синтез 5-формил-N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида



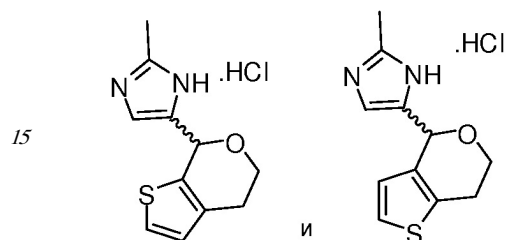
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой У.

(с) Синтез 5-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида и 5-(5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида



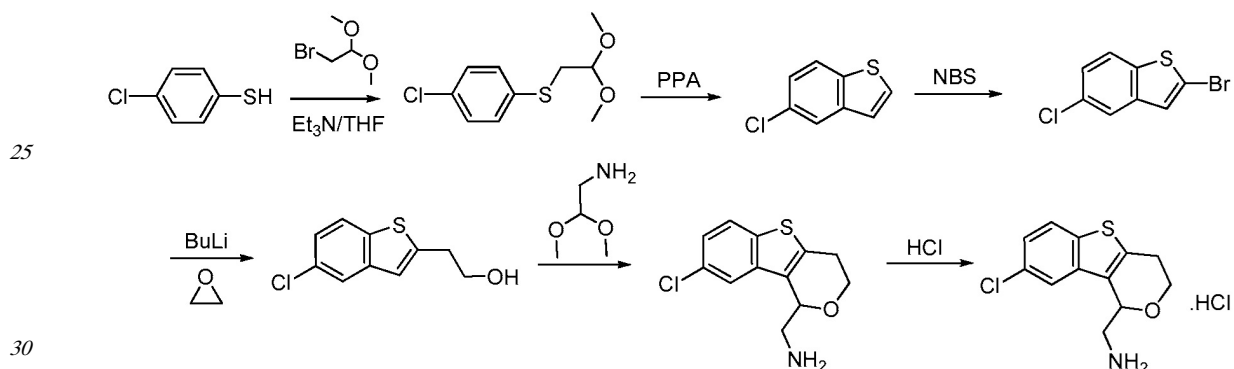
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой А и В.

10 (d) Синтез HCl соли 5-(6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-4-ил)-N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида и 5-(5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N,N,2-триметил-1Н-имидазол-1-сульфонамида

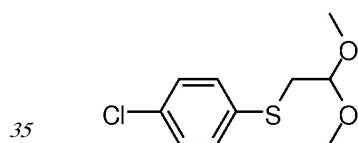


20 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой J(e).

32. Общая методика FF

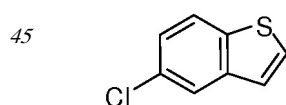


(a) Синтез (4-хлорфенил)(2,2-диметоксиэтил)сульфана

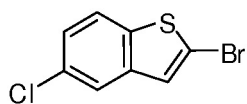


40 К раствору 4-хлорбензолтиола (13 ммоль) и Et₃N (1,4 г, 13 ммоль) в THF (25 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (2,36 г, 13 ммоль) в THF (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

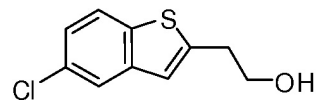
(b) Синтез 5-хлорбензо[б]тиофена



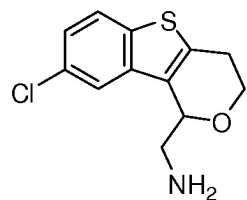
Указанное в заголовке соединение синтезировали в присутствии PPA в соответствии с общей методикой Q(e).

(с) Синтез 2-бром-5-хлорбензо[*b*]тиофена

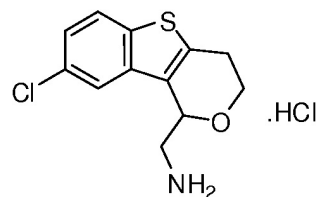
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S.

(d) Синтез 2-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-2-ил)этанола

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой A(a).

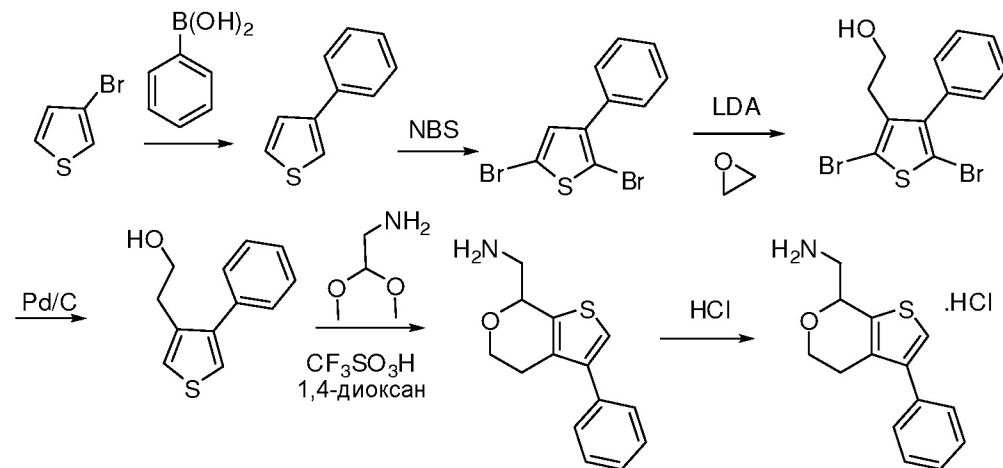
(e) Синтез 2-(5-хлорбензо[*b*]тиофен[3,2-*c*]пиран-4-ил)метанамина

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой A(b).

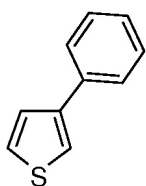
(f) Синтез HCl соли 2-(5-хлорбензо[*b*]тиофен[3,2-*c*]пиран-4-ил)метанамина

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

33. Общая методика GG

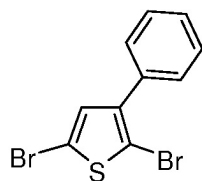


(a) Синтез 3-фенилтиофена



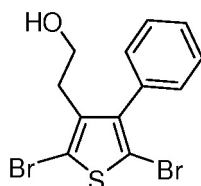
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой U.

(b) Синтез 2,5-дибром-3-фенилтиофена



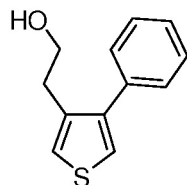
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S.

(c) Синтез 2,5-дибром-3-этил-4-фенилтиофена



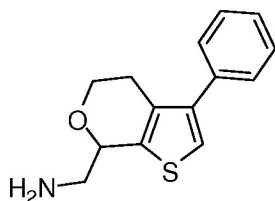
К раствору 2,5-дибром-3-фенилтиофена (2,54 г, 8,0 ммоль) в сухом THF (30 мл) при -65°C добавляли по каплям LDA (8,8 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при -65°C добавляли оксиран (20,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь затем подогревали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), промывали соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

(d) Синтез 2-(4-фенилтиофен-3-ил)этанола



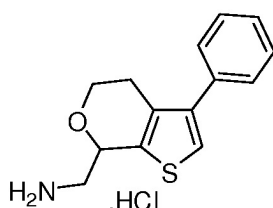
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V.

(e) Синтез N-метил-1-(3-фенил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]-пиран-7-ил)метанамина



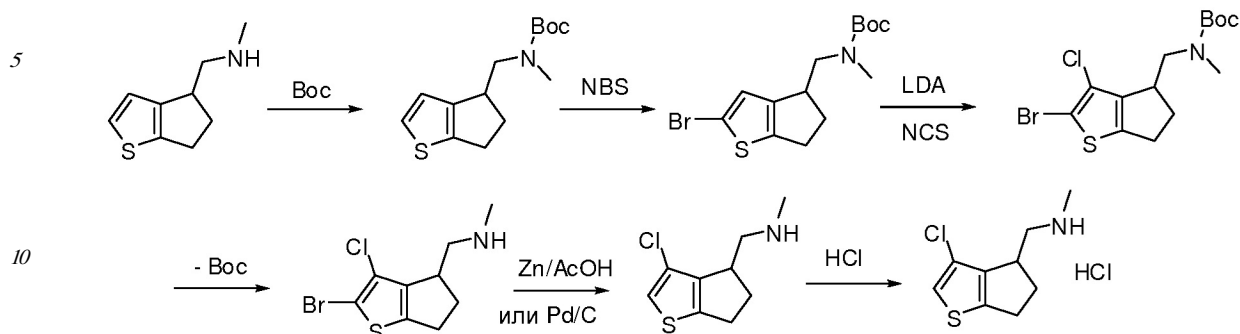
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой B.

(f) Синтез HCl соли N-метил-1-(3-фенил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)метанамина

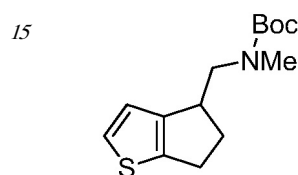


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

34. Общая методика NH



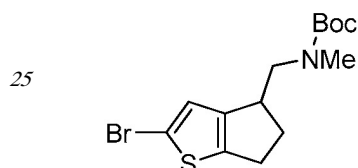
(a) Синтез трет-бутил (5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-4-ил)метил(метил)карбамата



20

Указанное в заголовке соединение синтезировали Вос-защищенным из соответствующего вторичного амина в соответствии с общей методикой M.

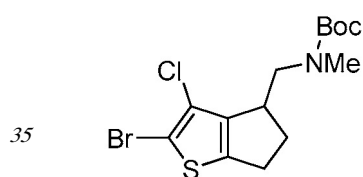
(b) Синтез трет-бутил (2-бром-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]-тиофен-4-ил)метил(метил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V.

30

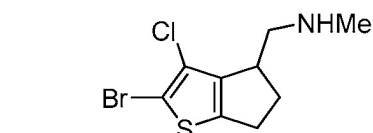
(c) Синтез трет-бутил (2-бром-3-хлор-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-4-ил)метил(метил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V.

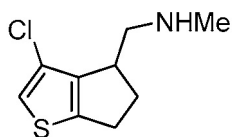
40

(d) Синтез 1-(2-бром-3-хлор-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]-тиофен-4-ил)-N-метилметанамина



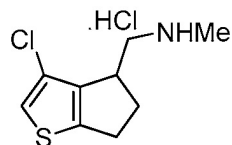
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой J.

(e) Синтез 1-(3-хлор-5,6-дигидро-4Н-циклопента[b]тиофен-4-ил)-N-метилметанамина



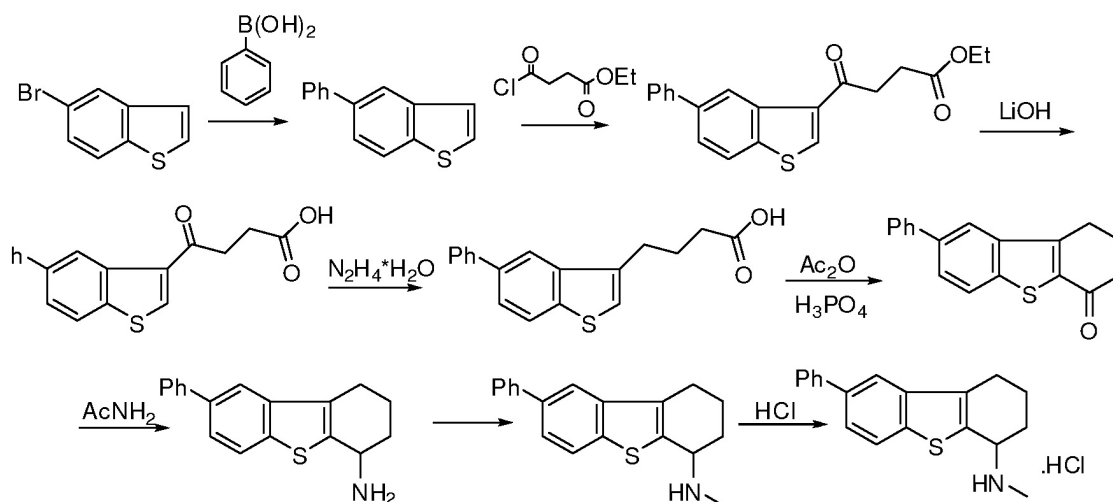
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V.

(f) Синтез HCl соли 1-(3-хлор-5,6-дигидро-4Н-циклопента[б]тиофен-4-ил)-N-метилметанамина

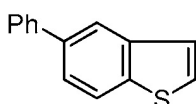


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

35. Общая методика II

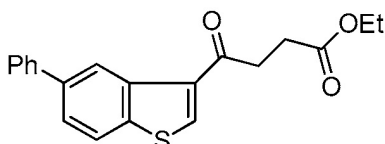


(a) Синтез 5-фенилбензо[б]тиофена



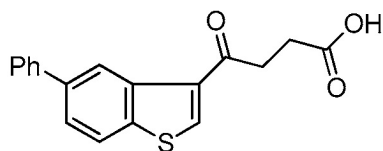
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S(c).

(b) Синтез этил 4-оксо-4-(5-фенилбензо[б]тиофен-3-ил)бутаноата

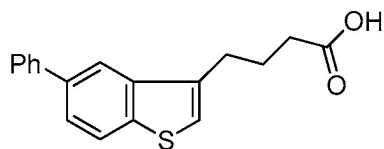


К раствору 5-фенилбензо[б]тиофена (1,05 г, 5,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли этил 4-хлор-4-оксобутаноат (0,9 г, 21,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли SnCl_4 (2,3 мл, 6,0 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали с помощью водного раствора HCl (50 мл, 3 М) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения.

(c) Синтез 4-оксо-4-(5-фенилбензо[б]тиофен-3-ил)бутановой кислоты

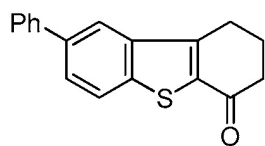


5 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
Q.
(d) Синтез 4-(5-фенилбензо[b]тиофен-3-ил)бутановой кислоты



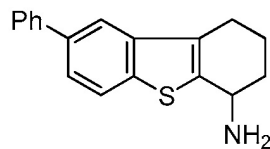
10 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
ВВ.

(e) Синтез 8-фенил-2,3-дигидродибензо[b,d]тиофен-4(1H)-она



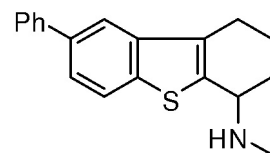
15 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
20 ВВ.

(f) Синтез 8-фенил-1,2,3,4-тетрагидродибензо[b,d]тиофен-4-амина



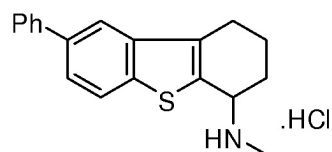
25 К раствору 8-фенил-2,3-дигидродибензо[b,d]тиофен-4(1H)-она (0,28 г, 1,0 ммоль, 1 экв.), ацетата аммония (0,77 г, 10 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли одной порцией NaNH_3CN (160 мг, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 20 часов. После чего растворитель удаляли, разбавляли с помощью насыщенного NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 23%).

30 (g) Синтез N-метил-8-фенил-1,2,3,4-тетрагидродибензо[b,d]-тиофен-4-амина



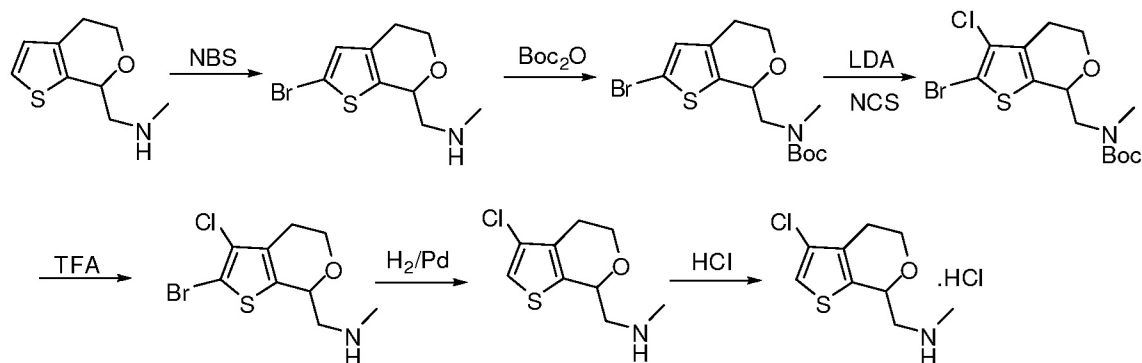
40 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
О.

(h) Синтез HCl соли N-метил-8-фенил-1,2,3,4-тетрагидродибензо[b,d]тиофен-4-амина

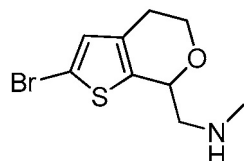


45 Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой
N.

36. Общая методика JJ

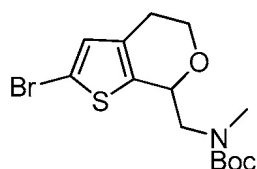


(a) Синтез 1-(2-бром-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина



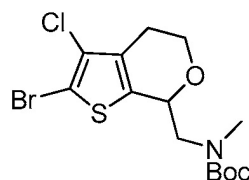
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой S.

(b) Синтез трет-бутил (2-бром-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]-пиран-7-ил)метил(метил) карбамата



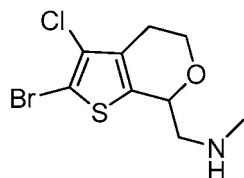
Была осуществлена Вос-защита указанного в заголовке соединения в соответствии с общей методикой M.

(c) Синтез трет-бутил (2-бром-3-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)метил (метил)карбамата



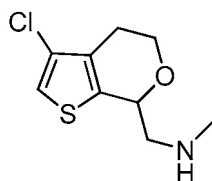
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой HH.

(d) Синтез 1-(2-бром-3-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]-пиран-7-ил)-N-метилметанамина



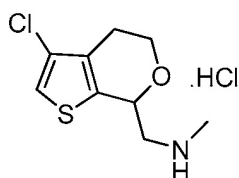
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой J(e).

(e) Синтез 1-(3-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-N-метилметанамина



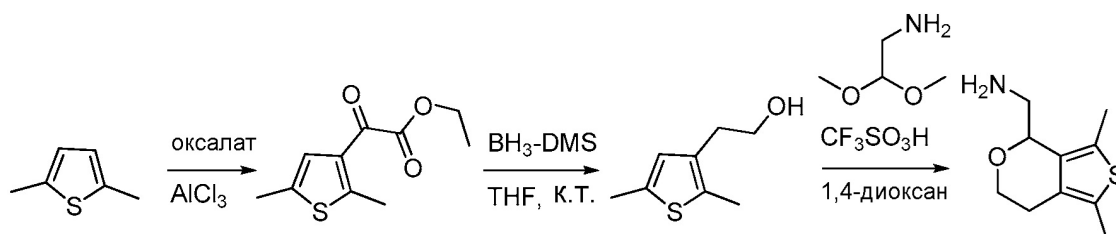
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой V(e).

(f) Синтез HCl соли 1-(3-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]-пиран-7-ил)-N-метилметанамина

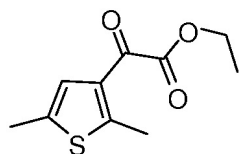


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой N.

37. Общая методика КК

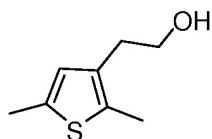


(a) Синтез этил 2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-2-оксоацетата



К раствору AlCl_3 (29,5 г, 221 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли 2,5-диметилтиофен (6,2 г, 55 ммоль), затем этил 2-хлор-2-оксоацетат (15,1 г, 110 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем реакционную смесь фильтровали, осторожно разбавляли с помощью H_2O и экстрагировали с помощью EtOAc . Удаление легколетучих веществ давало в основном чистый материал, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

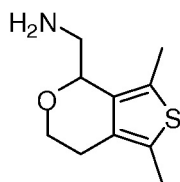
(b) Синтез 2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)этанола



Этил 2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-2-оксоацетат восстанавливали при температуре окружающей среды с использованием избытка $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ в THF в течение 18 часов.

Стандартные протоколы выделения и очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле давали требуемый спирт.

(c) Синтез (1,3-диметил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,4-с]пиран-4-ил)метанамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой D.

В. Общая методика хирального разделения (CS)

Хиральное разделение с нормальной фазой раскрытых в изобретении рацемических соединений проводили с использованием колонок Chiral Technologies AS, AD, OJ и OD и соответствующей системы растворителей.

Использовали следующие сокращения:

IHD 5 = 5% изопропанол/95% гексаны/0,1% диэтиламин;

IHD 10 = 10% изопропанол/90% гексаны/0,1% диэтиламин;

MEHD 5 = 2,5% метанол/2,5% этанол/95% гексаны/0,1% диэтиламин; и

MEHD 2.5 = 1,25% этанол/1,25% метанол/97,5% гексаны/0,1% диэтиламин.

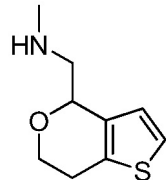
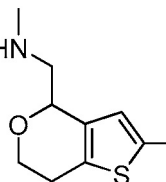
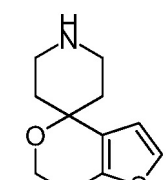
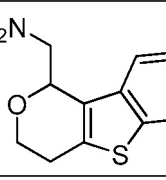
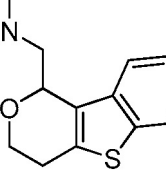
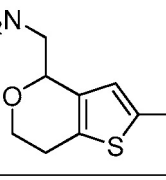
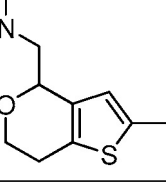
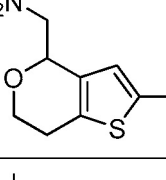
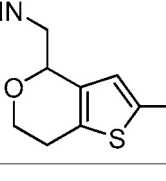
Быстро движущимся энантиомером (FME) являлся энантиомер, который элюировался раньше, и медленно движущимся энантиомером (SME) являлся энантиомер, который элюировался позже. Когда раскрытые в изобретении свободные первичные или вторичные амины не удавалось разделить с помощью колоночной хроматографии, их защищали с помощью N-BOC- или N-TROC-защитных групп с использованием стандартных методов и затем разделяли с помощью колоночной хроматографии, что обычно улучшало разделение. После разделения защищенных аминов защитные группы удаляли с использованием стандартных методов (например, HCl для BOC, Zn пыль/ NH₄Cl для TROC).

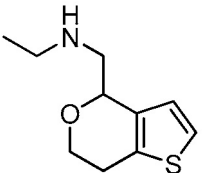
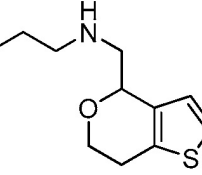
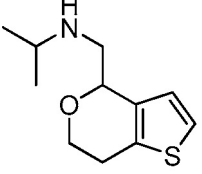
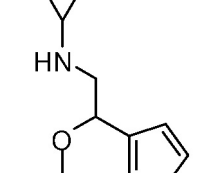
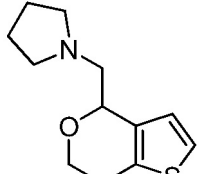
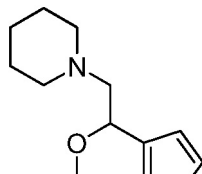
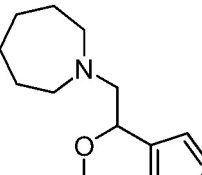
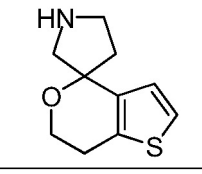
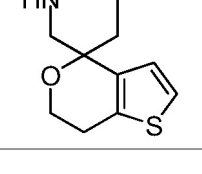
Хиральное разделение на основе сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) с CO₂ проводили с использованием конкретной колонки и соразтворителя, и суммарные расходы CO₂ составляли от 60 до 80 г/минута.

С. Соединения

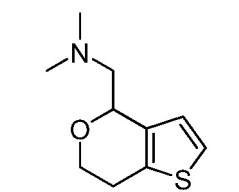
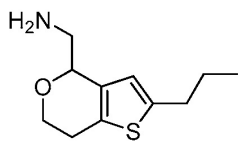
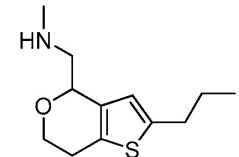
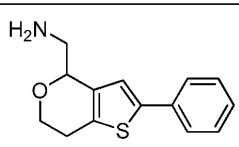
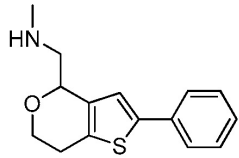
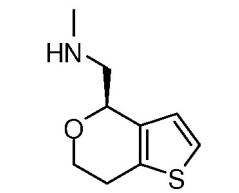
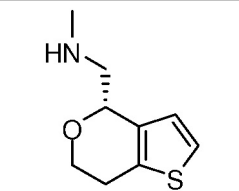
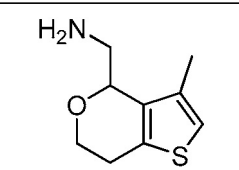
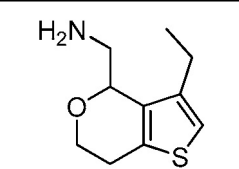
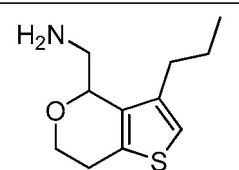
Следующие соединения получали с использованием приведенных выше общих методик.

Соед. №	Структура	Соль или FB*	Способ получения	Аналитические данные
1		HCl	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): 7,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=9,5, 11,5 Гц, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,80 (д, J=16,0 Гц, 1H)
2		HCl	CS; BOC производное соединения 1 является FME на колонке OD и с элюентом IHD 5	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): 7,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=9,5, 11,5 Гц, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,80 (д, J=16,0 Гц, 1H)
3		HCl	CS; BOC производное соединения 1 является SME на колонке OD и с элюентом IHD 5	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): 7,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=9,5, 11,5 Гц, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,80 (д, J=16,0 Гц, 1H)

5	4		HCl	A	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,24 мин, M^+ 184 @ 0,26 мин.; 1H ЯМР (CD_3OD): 7,30 (д, $J=5,50$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=5,00$ Гц, 1H), 5,00 (дд, $J=2,57, 8,80$ Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)
10	5		HCl	A	1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,54 (с, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,80 (тд, $J=3,5, 10,0$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J=3,0, 13,0$ Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=8,5, 13,0$ Гц, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 3H)
15	6		HCl	A	1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,22 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=5,50$ Гц, 2H), 3,40-3,25 (м, 4H), 2,84 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,06-2,02 (м, 2H)
20	7		HCl	A	LC-MS (способ в течение 3,0 минут): 0,98 мин., M^+ 220; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (тд, $J=7,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=13,2, 2,0$ Гц, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,00 (м, 2H)
25	8		HCl	A	LC-MS (способ в течение 3,0 минут): 1,00 мин., M^+ 234; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,68 (дд, $J=13,2, 2,0$ Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,77 (с, 3H)
30	9		HCl	A	1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 8,22 (ушир. с, 3H), 6,70 (с, 1H), 4,85-4,83 (д, $J=8,01$ Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,91-2,67 (м, 5H), 1,22-1,18 (т, $J=7,50$ Гц, 3H)
35	10		HCl	A	1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 9,07 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,94-4,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,46-3,42 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,87-2,68 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 1,24-1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)
40	11		HCl	A	1H ЯМР ($DMCO-d_6 + D_2O$): δ 7,02 (с, 1H), 4,81-4,78 (дд, $J_1=2,1$ Гц, $J_2=6,5$ Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,35-3,29 (дд, $J_1=2,9$ Гц, $J_2=13,3$ Гц, 1H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 2H)
45	12		HCl	A	1H ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 9,26 (ушир.с, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,98-4,94 (дд, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=9,2$ Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,47-3,36 (д, $J=29,1$ Гц, 1H), 3,13 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 2H), 2,56 (с, 3H)

5	13		HCl	F	GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,02 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,41-7,40 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,99-6,97 (д, J=5,19 Гц, 1H), 5,03-5,00 (д, J=8,13 Гц, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,52-3,48 (д, J=12,43 Гц, 1H), 3,13-2,72 (м, 5H), 1,25-1,20 (т, J=7,26 Гц, 3H)
10	14		FB	F	GC-MS m/z 211 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,12-7,11 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,79-6,78 (д, J=5,13 Гц, 1H), 4,85-4,82 (дд, J ₁ =2,04 Гц, J ₂ =8,82 Гц, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,69-2,58 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H), 0,97-0,92 (т, J=14,80 Гц, 3H)
15	15		FB	F	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,12-7,10 (д, J=5,16 Гц, 1H), 6,79-6,78 (д, J=5,16 Гц, 1H), 4,82-4,79 (дд, J ₁ =2,34 Гц, J ₂ =9,18 Гц, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 2H), 2,87-2,73 (м, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,09 (с, 3H)
20	16		HCl	F	GC-MS m/z 209 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,35 (ушир.с, 1H), 9,03 (ушир.с, 9,03, 1H), 7,41-7,40 (д, J=5,20 Гц, 1H), 7,04-7,02 (д, J=5,20 Гц, 1H), 5,08-5,05 (д, J=8,49 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,62-3,58 (д, J=12,82 Гц, 1H), 3,22-3,14 (т, J=11,65 Гц, 1H), 2,96-2,72 (м, 3H), 0,99-0,82 (м, 2H), 0,79-0,72 (м, 2H)
25	17		FB	F	GC-MS m/z 223 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,10-7,08 (д, J=4,95 Гц, 1H), 6,86-6,84 (д, J=4,95 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,85-2,70 (м, 3H), 2,67-2,56 (м, 4H), 1,89-1,76 (м, 4H)
30	18		FB	F	¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,10-7,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,91-6,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 4H), 1,50-1,43 (м, 2H)
35	19		FB	F	GC-MS m/z 251 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,28-7,27 (д, J=5,16 Гц, 1H), 7,03-7,02 (д, J=5,16 Гц, 1H), 4,68-4,64 (т, J=5,82 Гц, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 2,83-2,64 (м, 8H), 1,55 (с, 8H)
40	20		HCl	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 3H), 3,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,89 (ушир.с, 2H), 2,38-2,36 (м, 2H)
45	21		HCl	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,33-3,21 (м, 3H), 3,08 (апт, J=2,8 Гц, 1H), 2,87 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H)

5

22		формат	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,14 (апд, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,85 (др, J=11,0, 3,0 Гц, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,04-2,77 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,92 (с, 3H)
23		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,18 (ушир.с, 3H), 6,69 (с, 1H), 4,84-4,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,95-2,66 (м, 5H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,04-0,92 (т, J=7,32 Гц, 3H)
24		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 9,69 (ушир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,95-4,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,66-1,53 (м, 2H), 0,94-0,89 (м, 3H)
25		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 7,59-7,57 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,43-7,38 (т, 3H), 7,32-7,27 (т, 1H), 4,90-4,87 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,45-3,40 (дд, J ₁ =2,8 Гц, J ₂ =13,3 Гц, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 2H)
26		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,01 (ушир.с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 7,60-7,58 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,45-7,38 (м, 3H), 7,33-7,28 (т, J=7,20 Гц, 1H), 5,03-5,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H), 2,93-2,79 (м, 2H), 2,53-2,48 (т, J=5,31 Гц, 3H)
27		HCl	CS; FME при SFC разделении ВОО-защищенного соединения 4, используя изократическое элюирование 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH:гексаны (1% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке LUX-2 5 микрон и при расходе 60 г/мин	LC-MS (способ в течение 6 минут по лабораторной методике 209): 0,24 мин., M ⁺ 184 @ 0,26 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,30 (д, J=5,50 Гц, 1H), 6,90 (д, J=5,50 Гц, 1H), 5,00 (дд, J=2,57, 8,80 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)
28		HCl	CS; SME при SFC разделении ВОО-защищенного соединения 4, используя изократическое элюирование 10% [(1:1:2 MeOH:EtOH:гексаны (1% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке LUX-2 5 микрон и при расходе 60 г/мин	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,24 мин., M ⁺ 184 @ 0,26 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,30 (д, J=5,50 Гц, 1H), 6,90 (д, J=5,50 Гц, 1H), 5,00 (дд, J=2,57, 8,80 Гц, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)
29		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,14 (ушир.с, 3H), 7,00 (с, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,11-3,08 (т, J=10,66 Гц, 2H), 2,88-2,73 (м, 2H), 2,13-2,12 (д, J=0,8 Гц, 3H)
30		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,06 (ушир.с, 3H), 7,02 (с, 1H), 4,97-4,93 (дд, J ₁ =3,5 Гц, J ₂ =9,1 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,09 (ушир.с, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,21-1,17 (т, J=7,41 Гц, 3H)
31		HCl	A	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,96 (ушир.с, 3H), 7,02 (с, 1H), 4,92-4,90 (д, J=6,75 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,09-3,08 (д, J=3,96 Гц, 2H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,43-2,38 (т, J=6,84 Гц, 2H), 1,70-1,54 (м, 2H), 0,97-0,92 (т, J=7,31 Гц, 3H)

10

15

20

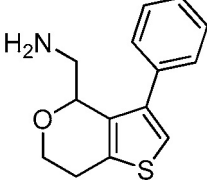
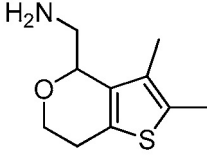
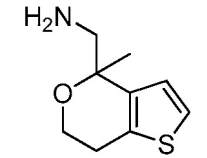
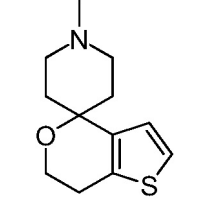
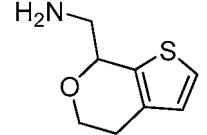
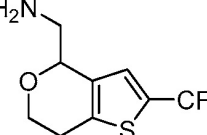
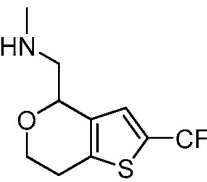
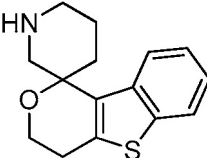
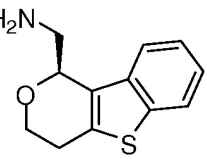
25

30

35

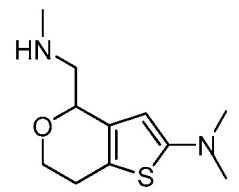
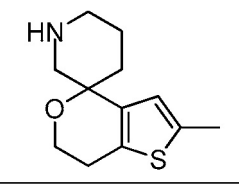
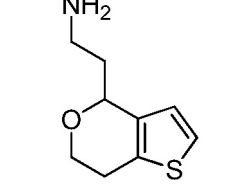
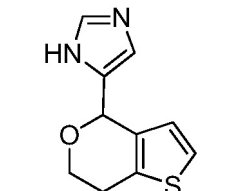
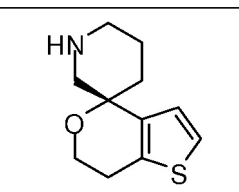
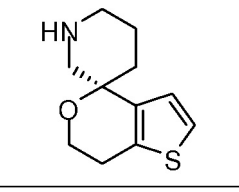
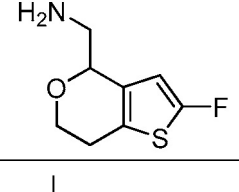
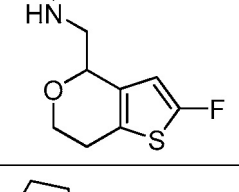
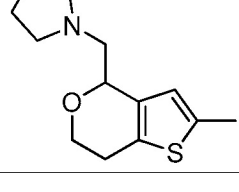
40

45

5	32		HCl	A	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + D_2O): δ 7,46-7,35 (м, 5H), 7,30 (с, 1H), 5,27-5,24 (д, $J=8,49$ Гц, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,47-2,46 (д, $J=2,85$ Гц, 1H)
10	33		HCl	A	GC-MS m/z 197 (M^+); ^1H ЯМР (D_2O): δ 4,95-4,91 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,30-3,28 (д, $J=5,01$ Гц, 2H), 2,76-2,72 (т, $J=5,33$ Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,92 (с, 3H)
15	34		HCl	A	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,48 мин., M^+ 184 @ 0,48 мин.; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,28 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,33-3,00 (м, 1H), 3,16 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,76 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 1,50 (с, 3H)
20	35		HCl	A	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,23 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,39 (ушир.с, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,84 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,17-1,18 (м, 4H)
25	36		HCl	B	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,36 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=4,77$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H)
30	37		формиат	E	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,20 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,07 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,83-2,79 (м, 2H), 2,04-1,88 (м, 4H)
35	38		HCl	L	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,44 (с, 1H), 4,96-4,92 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,86 (дт, $J=13,0$, 3,5 Гц, 1H), 3,51 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H)
40	39		HCl	L	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,42 (с, 1H), 5,00-4,98 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 1H), 3,84 (т, $J=13,0$, 1H), 3,57 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)
45	40		HCl	A	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (дт, $J=1,0$, 7,5 Гц, 1H), 7,33 (дт, $J=1,0$, 7,5 Гц, 1H), 4,08 (дт, $J=1,5$, 5,5 Гц, 2H), 3,74 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,42-3,30 (м, 3H), 3,00 (дт, $J=1,5$, 5,5 Гц, 2H), 2,52-2,44 (м, 1H), 2,27 (ткв, $J=4,0$, 14,0 Гц, 1H), 2,08 (дд, $J=2,0$, 14,0 Гц, 1H), 1,89 (д, $J=14,0$ Гц, 1H)
45	41		HCl	CS: FME при разделении соединения 7, на колонке AD с элюентом IHD 10	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (дт, $J=1,0$, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, $J=1,0$, 7,5 Гц, 1H), 5,29-5,25 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,61 (дд, $J=1,5$, 13,5 Гц, 1H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,09-2,91 (м, 2H)

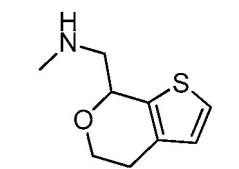
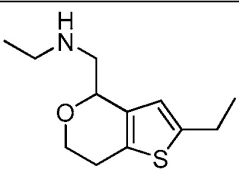
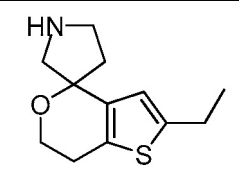
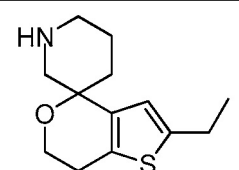
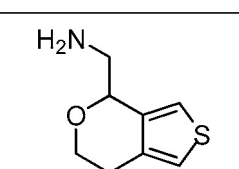
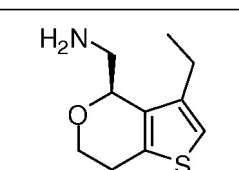
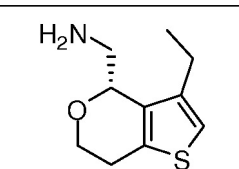
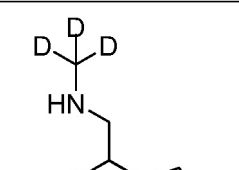
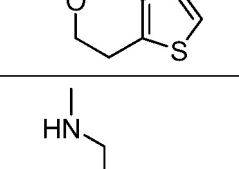
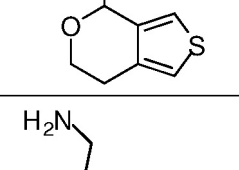
42		HCl	CS: SME при разделении соединения 7, на колонке AD с элюентом IHD 10	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 5,29-5,25 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,61 (дд, J=1,5, 13,5 Гц, 1H), 3,37-3,30 (м, 1H), 3,09-2,91 (м, 2H)
43		HCl	CS: FME соединения 20 на колонке AD с элюентом MEHD 5	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,26 (д, J=5,1, Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 3H), 3,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,89 (ушир.с, 2H), 2,38-2,36 (м, 2H)
44		HCl	CS: FME N-Трос-производного на колонке AD с элюентом IHD 5	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,53 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,39 (дд, J=2,93, 13,2 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=8,06, 13,2 Гц, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 3H)
45		HCl	CS: SME N-Трос-производного на колонке AD с элюентом IHD 5	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,53 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,39 (дд, J=2,93, 13,2 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=8,06, 13,2 Гц, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 3H)
46		HCl	CS: SME соединения 20 на колонке AD с элюентом MEHD 5	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,26 (д, J=5,1, Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 3H), 3,38 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,89 (ушир.с, 2H), 2,38-2,36 (м, 2H)
47		HCl	J	LC-MS m/z 247,2 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,83-8,81 (д, J=6,78 Гц, 2H), 8,38 (с, 3H), 8,25 (с, 1H), 8,17-8,14 (д, J=6,78 Гц, 2H), 5,02-5,00 (д, J=7,65 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,94-3,78 (м, 1H), 3,47-3,46 (м, 1H), 3,11-2,90 (м, 3H)
48		HCl	J	LC-MS m/z 261,3 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,61 (ушир.с, 1H), 8,00 (ушир.с, 1H), 8,84-8,82 (д, J=6,75 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16-8,13 (д, J=6,75 Гц, 1H), 5,16-5,13 (д, J=8,25 Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,08-2,88 (м, 2H), 2,61-2,58 (т, J=5,19 Гц, 3H)
49		HCl	J	LC-MS m/z 247,2 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,98-8,95 (д, J=4,83 Гц, 1H), 8,51-8,48 (д, J=8,25 Гц, 1H), 8,35 (ушир.с, 3H), 7,94-7,86 (м, 2H), 4,99-4,97 (д, J=7,74 Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,08-2,89 (м, 3H)
50		HCl	J	LC-MS m/z 261,2 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 9,37 (ушир.с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,67-8,65 (д, J=5,01 Гц, 1H), 8,38-8,36 (д, J=7,86 Гц, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 5,10-5,08 (д, J=7,98 Гц, 1H), 4,23-4,16 (м, 1H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,03-2,85 (м, 2H), 2,61-2,58 (т, J=5,31 Гц, 3H)
51		HCl	I	LC-MS m/z 247,2 (MH^+); ^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,87-8,85 (д, J=6,69 Гц, 2H), 8,22 (ушир.с, 3H), 8,09-8,07 (д, J=6,69 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 5,62-5,60 (д, J=8,64 Гц, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 2H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H)

5	52		HCl	I	LC-MS m/z 261,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,72 (ушир.с, 1H), 8,88-8,86 (д, J=6,75 Гц, 2H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,17-8,15 (д, J=6,75 Гц, 2H), 8,11 (с, 1H), 5,77-5,73 (д, J=9,24 Гц, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 3H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,42-2,41 (т, J=5,28 Гц, 3H)
10	53		HCl	I	LC-MS m/z 247,2 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,97-8,96 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,84-8,83 (д, J=4,53 Гц, 1H), 8,54-8,51 (д, J=8,22 Гц, 1H), 8,17 (с, 3H), 8,07-7,95 (дд, J ₁ =5,49 Гц, J ₂ =8,01 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 5,50-5,47 (д, J=8,85 Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H)
15	54		HCl	I	LC-MS m/z 261,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,26 (ушир.с, 1H), 8,90-8,89 (д, J=1,92 Гц, 1H), 8,79-8,77 (дд, J ₁ =1,22 Гц, J ₂ =5,27 Гц, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 8,39-8,36 (д, J=7,62 Гц, 1H), 7,87-7,83 (дд, J ₁ =5,43 Гц, J ₂ =7,83 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,59-5,56 (д, J=9,48 Гц, 1H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 3H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,39-2,35 (т, J=5,28 Гц, 3H)
20	55		HCl	H	LC-MS m/z 253,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 4,69-4,67 (д, J=7,68 Гц, 1H), 4,09-4,06 (м, 1H), 3,73-3,71 (м, 2H), 3,28-3,22 (дд, J ₁ =2,52 Гц, J ₂ =13,30 Гц, 1H), 2,99-2,90 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,56 (с, 1H), 1,56 (с, 5H), 1,47-1,46 (м, 2H)
25	56		HCl	H	LC-MS m/z 277,3 (M+Na ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,01 (с, 3H), 6,05 (с, 1H), 4,74-4,72 (д, J=7,44 Гц, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 5H), 3,35-3,29 (м, 1H), 3,00-2,97 (м, 5H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H)
30	57		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 5, используя изократическое элюирование 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке ChiralPak AD-H и расход 60 г/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,54 (с, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,80 (тд, J=3,5, 10,0 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 3H)
35	58		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 5, используя изократическое элюирование 25% [(75:25 MeOH:iPrOH (2% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке ChiralPak AD-H и расход 60 г/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,54 (с, 1H), 4,91-4,85 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,80 (тд, J=3,5, 10,0 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 3H)
40	59		HCl	H	LC-MS m/z 200,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,11 (с, 3H), 6,21 (с, 1H), 4,76-4,73 (д, J=7,14 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 4H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H)
45	60		HCl	H	LC-MS m/z 214,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,09 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,87-4,85 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,80-3,73 (м, 4H), 3,34 (с, 1H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,61-2,55 (м, 4H)
	61		HCl	H	LC-MS m/z 213,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 5,74 (с, 1H), 4,71-4,68 (д, J=7,03 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,78 (с, 6H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,59-2,58 (м, 1H)

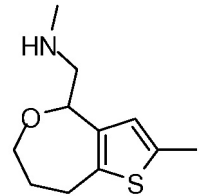
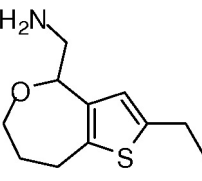
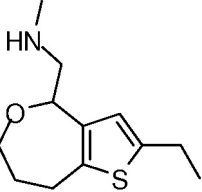
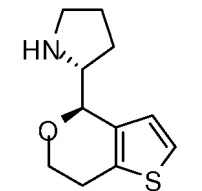
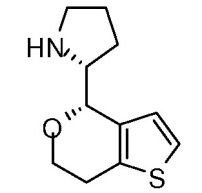
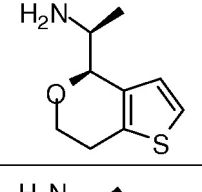
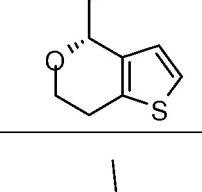
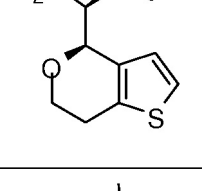
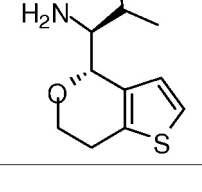
5	62		HCl	H	LC-MS m/z 227,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,87-4,83 (д, J=9,54 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,79-2,71 (м, 7H), 2,58-2,55 (м, 4H)
10	63		HCl	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,59 (с, 1H), 3,97 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,33-3,24 (м, 3H), 3,05 (дт, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,80 (д, J=14,0 Гц, 1H)
15	64		HCl	A	LC-MS m/z 184,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,04 (с, 3H), 7,36-7,34 (д, J=5,07 Гц, 1H), 6,85-6,84 (д, J=5,07 Гц, 1H), 4,76-4,74 (д, J=7,38 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 4H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H)
20	65		HCl	A	LC-MS m/z 207,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 14,65 (с, 2H), 9,12 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,40-7,38 (д, J=5,20 Гц, 1H), 6,74-6,72 (д, J=5,20 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,03-3,85 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 2H)
25	66		HCl	CS; FME при разделении соединения 21 на колонке OJ с элюентом 2,5% МЕНД	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,33-3,21 (м, 3H), 3,08 (апт, J=2,8 Гц, 1H), 2,87 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H)
30	67		HCl	CS; SME при разделении соединения 21 на колонке OJ с элюентом 2,5% МЕНД	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,00 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,33-3,21 (м, 3H), 3,08 (апт, J=2,8 Гц, 1H), 2,87 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 1H)
35	68		HCl	G	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=3,0, 5,5 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=8,0, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,61 (дд, J=2,0 16,0 Гц, 1H)
40	69		HCl	G	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,45 (дд, J=2,5, 13,0 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (дд, J=2,0, 6,0 Гц, 1H)
45	70		HCl	F	LC-MS m/z 238,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,57 (с, 1H), 5,03-5,00 (д, J=9,62 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,89-3,55 (м, 4H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,28-3,08 (м, 2H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,75-2,70 (д, J=16,44 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,25-2,01 (м, 4H)

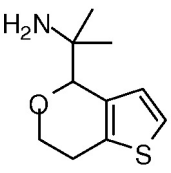
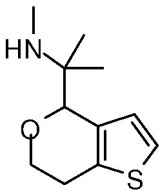
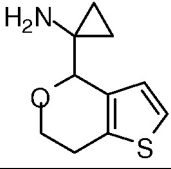
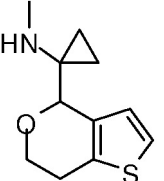
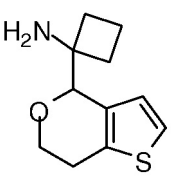
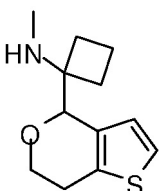
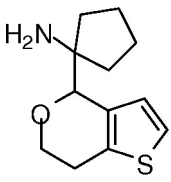
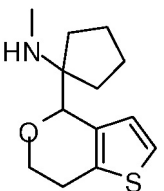
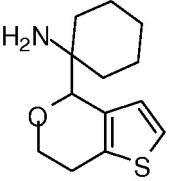
5	71		HCl	F	LC-MS m/z 252,3 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,36 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,07-5,04 (д, J=8,61 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,82-3,66 (м, 2H), 3,57-3,55 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 2H), 2,86-2,68 (м, 4H), 2,00-1,88 (м, 4H), 1,23-1,18 (т, J=7,49 Гц, 3H)
10	72		HCl		CS: FME при разделении соединения 17, на колонке OJ с элюентом IHD 5 LC-MS (6 мин. способ): шир. пик 0,23-0,67 мин., M ⁺ 224 @ 0,56 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,28 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,15-5,12 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,89-3,74 (м, 3H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,44 (дд, J=9,90, 12,8 Гц, 1H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 4H)
15	73		HCl		CS: SME при разделении соединения 17, на колонке OJ с элюентом IHD 5 LC-MS (способ в течение 6 минут в лаб. 209 инструмент): шир. пик 0,23-0,67 мин., M ⁺ 224 @ 0,56 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,28 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,15-5,12 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,89-3,74 (м, 3H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,44 (дд, J=9,90, 12,8 Гц, 1H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 4H)
20	74		HCl	F	LC-MS (6 мин способ): 2,24 мин., M ⁺ 240 @ 2,25 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,30 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,90 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=2,57, 10,3 Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,75 (дд, J=2,93, 13,2 Гц, 1H), 3,70-3,66 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 1H)
25	75		HCl		CS; FME при SFC разделении соединения 10, используя изократическое элюирование 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0,5% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке RegisPack 5 микрон и с расходом 80 г/мин LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,6 мин., M ⁺ 212 @ 1,71 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,59 (с, 1H), 4,91 (д, J=8,43 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,50 (дд, J=2,93, 12,8 Гц, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,79 (кв, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,27 (т, 3H)
30	76		HCl		CS; SME при SFC разделении соединения 10, используя изократическое элюирование 18% [(25:75 MeOH:iPrOH (0,5% изопропиламин))] в CO ₂ на колонке RegisPack 5 микрон и с расходом 80 г/мин LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,6 мин., M ⁺ 212 @ 1,71 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,59 (с, 1H), 4,91 (д, J=8,43 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,50 (дд, J=2,93, 12,8 Гц, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,79 (кв, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,27 (т, 3H)
35	77		HCl	C	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=3,5, 10,0 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=5,0, 12,5 Гц, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,52 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 2H)
40	78		HCl	A	LC-MS m/z 198,3 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,05-5,03 (д, J=6,63 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,61-2,59 (д, J=1,68 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H)
45	79		HCl	A	LC-MS m/z 212,3 (M ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,16 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,07-5,05 (д, J=8,07 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 2H), 1,22-1,17 (т, J=7,40 Гц, 3H)

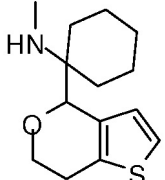
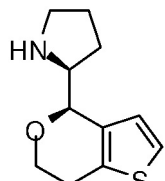
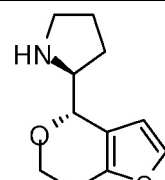
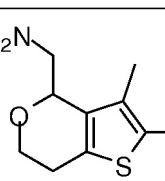
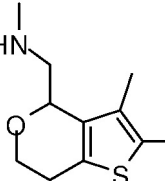
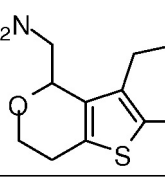
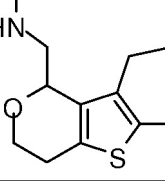
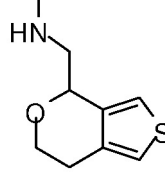
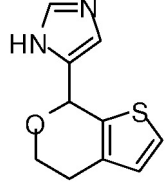
5	80		HCl	A	LC-MS m/z 226,0 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,99 (ушир.с, 1H), 8,54 (ушир.с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,04-5,01 (д, J=8,85 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 2,90-2,72 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,46-2,40 (т, J=7,80 Гц, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H), 0,97-0,92 (т, J=7,31 Гц, 3H)
10	81		HCl	A	LC-MS m/z 260,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,55-7,39 (м, 5H), 7,23 (с, 1H), 5,41-5,38 (м, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,80-2,75 (дд, J ₁ =3,3 Гц, J ₂ =12,9 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H)
15	82		HCl	A	LC-MS m/z 212,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,10 (ушир.с, 1H), 8,57 (ушир.с, 1H), 4,98-4,95 (д, J=8,28 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 2H), 2,79-2,65 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (с, 3H)
20	83		HCl	C	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=3,0, 10,5 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=4,5, 12,5 Гц, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,59 (дд, J=2,5, 12,5 Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 2H)
25	84		HCl	CS; FME при разделении соединения 63 на колонке AS с элюентом IHD 10	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,59 (с, 1H), 3,97 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,33-3,24 (м, 3H), 3,05 (дт, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,80 (д, J=14,0 Гц, 1H)
30	85		HCl	CS; SME при разделении соединения 63 на колонке AS с элюентом IHD 10	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,59 (с, 1H), 3,97 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,33-3,24 (м, 3H), 3,05 (дт, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,80 (д, J=14,0 Гц, 1H)
35	86		HCl	F	LC-MS (способ в течение 6 мин.): 1,85 мин., M ⁺ 221 @ 1,83 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,91 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (д, J=5,13 Гц, 1H), 7,09 (д, J=5,50 Гц, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,80 (дд, J=2,57, 14,3 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=6,60, 14,3 Гц, 1H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H)
40	87		HCl	H	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,64 (дд, J=3,0, 9,5 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=3,5, 11,5 Гц, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,87 (тд, J=1,5, 12,0 Гц, 1H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,68 (дд, J=2,5, 13,0 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=9,5, 13,0 Гц, 1H), 3,30 (ушир.с, 1H), 2,74 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,29-2,20 (м, 4H), 1,96-1,89 (тд, J=5,0, 12,5 Гц, 1H)
45	88		HCl	H	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,28 мин., M ⁺ 213 @ 0,33 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,61 (дд, J=3,0, 10,0 Гц, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,86 (тд, J=2,0, 12,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,13-2,97 (м, 1H), 2,74 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,92 (тд, J=4,0, 13,0 Гц, 1H)

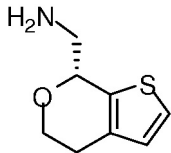
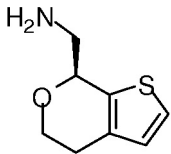
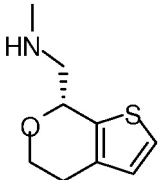
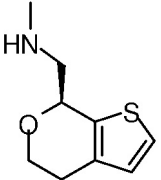
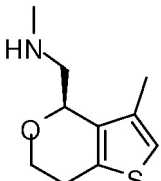
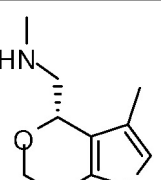
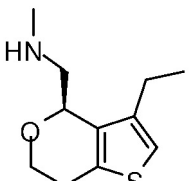
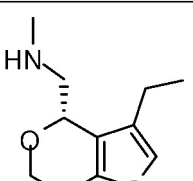
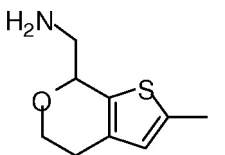
5	89		HCl	B	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,27-0,45 мин., M ⁺ 184 @ 0,38 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=4,76 Гц, 1H), 6,90 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,16 (д, J=8,06 Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,71-2,66 (м, 1H)
10	90		HCl	F	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,37 мин., M ⁺ 226 @ 1,44 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,60 (с, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,50 (дд, J=2,2, 12,8 Гц, 1H), 3,19-3,09 (м, 3H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,27 (т, 3H)
15	91		HCl	A	LC-MS m/z 224,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ + D ₂ O): δ 6,75 (с, 1H), 3,90-3,85 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,26-3,22 (м, 2H), 2,77-2,69 (м, 4H), 2,23-2,18 (м, 2H), 1,22-1,17 (т, J=7,52 Гц, 3H)
20	92		HCl	A	LC-MS m/z 238,3 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,04 (ушир.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,93-3,89 (т, J=5,10 Гц, 2H), 3,25-3,15 (м, 3H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 4H), 1,94-1,80 (м, 3H), 1,69-1,67 (м, 1H), 1,24-1,19 (т, J=7,52 Гц, 3H)
25	93		HCl	D	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,93 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,71 (тд, J=4,0, 11,0 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=2,5, 13,0 Гц, 1H), 3,19 (дд, J=7,5, 13,0 Гц, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H)
30	94		HCl	CS; FME при разделении соединения 30, на колонке AD с элюентом MEHD 5	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,49-1,01 мин., M ⁺ 198 @ 0,73 мин.; ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,06 (ушир.с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,97-4,93 (дд, J ₁ =3,5 Гц, J ₂ =9,1 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,09 (ушир.с, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,21-1,17 (т, J=7,41 Гц, 3H)
35	95		HCl	CS; SME при разделении соединения 30, на колонке AD с элюентом MEHD 5	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,49-1,01 мин., M ⁺ 198 @ 0,73 мин.; ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,06 (ушир.с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,97-4,93 (дд, J ₁ =3,5 Гц, J ₂ =9,1 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,09 (ушир.с, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,21-1,17 (т, J=7,41 Гц, 3H)
40	96		HCl	K	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,37 мин., M ⁺ 187 @ 0,35 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,27 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,87 (д, J=5,13 Гц, 1H), 4,98 (д, J=8,43 Гц, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,22 (дд, J=8,43, 12,8 Гц, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,80 (д, J=16,1 Гц, 1H)
45	97		HCl	D	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 3,70 (тд, J=4,0, 11,0 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,936-2,86 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3H)
	98		HCl	C	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,50 (с, 1H), 4,66 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=2,5, 1,2 Гц, 1H), 3,85 (ддд, J=3,0, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,17 (дд, J=3,0, 2,5 Гц, 1H), 3,00 (ддд, J=4,0, 2,0, 0,7 Гц, 1H), 2,86 (ддд, J=4,0, 2,0, 0,7 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H)

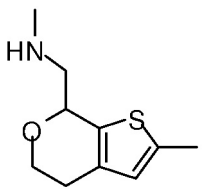
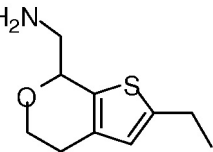
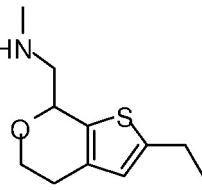
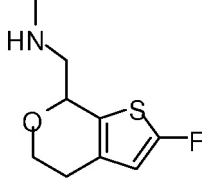
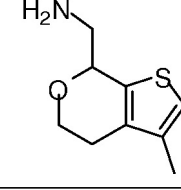
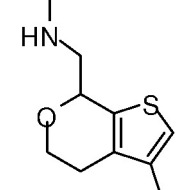
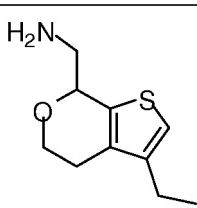
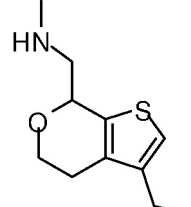
5

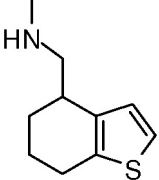
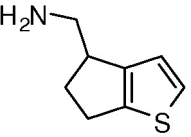
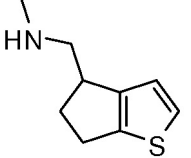
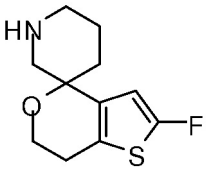
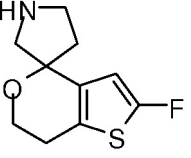
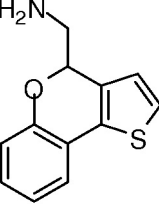
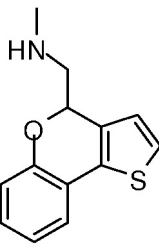
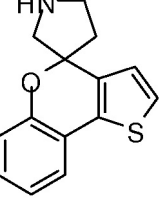
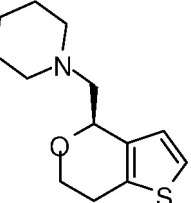
99		HCl	C	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,51 (с, 1H), 4,74 (дд, $J=2,5$, 0,8 Гц, 1H), 4,30 (дт, $J=3,0$, 1,5 Гц, 1H), 3,86 (ддд, $J=3,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=3,0$, 1,0 Гц, 1H), 3,01 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,87 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,98-1,85 (м, 2H)
100		HCl	C	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,53 (с, 1H), 4,66 (дд, $J=2,5$, 0,7 Гц, 1H), 4,30 (дт, $J=3,0$, 1,2 Гц, 1H), 3,85 (ддд, $J=3,2$, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=3,2$, 0,7 Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=3,2$, 2,7 Гц, 1H), 3,03 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,88 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,74 (кв, $J=1,9$ Гц, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,24 (т, $J=3\text{H}$)
101		HCl	C	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,54 (с, 1H), 4,75 (дд, $J=2,5$, 0,7 Гц, 1H), 4,31 (дт, $J=3,0$, 1,2 Гц, 1H), 3,86 (ддд, $J=3,2$, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=3,0$, 0,7 Гц, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,02 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,89 (ддд, $J=4,0$, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,74 (кв, $J=1,9$ Гц, 2H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,25 (т, $J=1,9$ Гц, 3H)
102		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,05 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,41-7,39 (д, $J=5,19$ Гц, 1H), 6,99-6,98 (д, $J=5,22$ Гц, 1H), 5,06-5,05 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,22-3,05 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H)
103		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,69 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,41-7,40 (д, $J=4,50$ Гц, 1H), 6,97-6,96 (д, $J=4,20$ Гц, 1H), 4,89-4,88 (д, $J=4,20$ Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,92-3,90 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,14-1,84 (м, 4H)
104		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,39 (с, 3H), 7,40-7,38 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 6,99-6,98 (д, $J=5,22$ Гц, 1H), 4,99-4,98 (д, $J=1,78$ Гц, 1H), 4,27-4,22 (дд, $J=11,24$ Гц, 5,12 Гц, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 0,91-0,89 (д, $J=6,69$ Гц, 3H)
105		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,84 (с, 3H), 7,41-7,40 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 7,00-6,98 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 4,71-4,70 (д, $J=2,11$ Гц, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 2H), 1,36-1,34 (д, $J=6,6$ Гц, 3H)
106		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,59 (с, 3H), 7,43-7,41 (д, $J=5,40$ Гц, 1H), 7,01-6,99 (д, $J=5,10$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,06-1,03 (м, 6H)
107		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,33-7,31 (д, $J=5,40$ Гц, 1H), 6,93-6,91 (д, $J=7,56$ Гц, 1H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 1H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,04-0,97 (м, 6H)

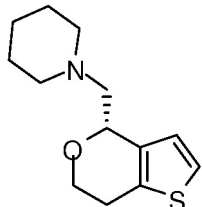
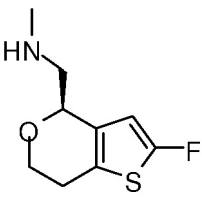
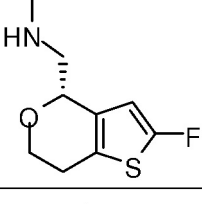
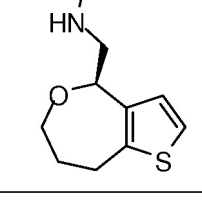
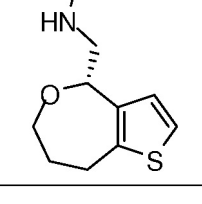
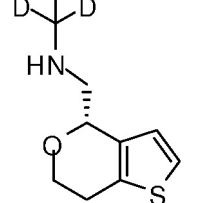
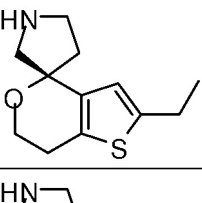
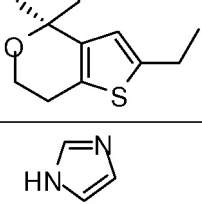
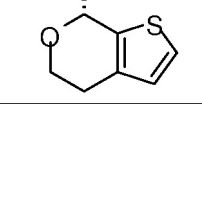
5	108		HCl	O	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,16 (с, 3H), 7,41-7,40 (д, J=5,28 Гц, 1H), 6,98-6,97 (д, J=5,22 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,58-3,50 (дд, J=10,85 Гц, 3,20 Гц, 1H), 2,96-2,74 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,01 (с, 3H)
10	109		HCl	O	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,34-7,32 (дд, J=5,03 Гц, 5,03 Гц, 1H), 6,98-6,96 (д, J=5,34 Гц, 1H), 4,98-4,97 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 3,71-3,62 (тд, J=11,13 Гц, 2,94 Гц, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,14 (с, 3H)
15	110		HCl	O	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,25-8,21 (ушир.с, 3H), 7,40-7,39 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,25-7,23 (д, J=5,40 Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,90-3,82 (м, 1H), 2,93-2,73 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 2H)
20	111		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,03 (с, 2H), 7,41-7,40 (д, J=4,51 Гц, 1H), 7,22-7,20 (д, J=3,92 Гц, 1H), 4,13-4,04 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26-2,01 (м, 4H)
25	112		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,86 (с, 3H), 7,37-7,36 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,05-7,04 (д, J=5,31 Гц, 1H), 4,10-4,05 (дд, J=11,49 Гц, 4,71 Гц, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,89-2,87 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 4H)
30	113		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,20 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,40-7,38 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,06-7,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 5H), 1,89-1,80 (м, 4H)
35	114		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,85 (с, 3H), 7,41-7,39 (д, J=4,82 Гц, 1H), 7,00-6,98 (д, J=4,83 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,61-3,54 (т, J=10,24 Гц, 1H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 5H), 1,54 (с, 2H)
40	115		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,66 (с, 2H), 7,41-7,40 (д, J=3,95 Гц, 1H), 7,00-9,99 (д, J=3,96 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 2,93-2,82 (м, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 4H), 1,49-1,38 (м, 2H)
45	116		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,73 (с, 3H), 7,43-7,41(д, J=4,84 Гц, 1H), 6,97-6,95 (д, J=4,85 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,22-4,19 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,77-1,42 (м, 8H), 1,26 (с, 1H)

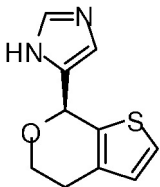
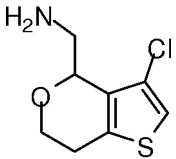
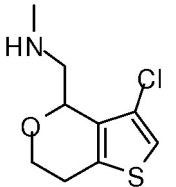
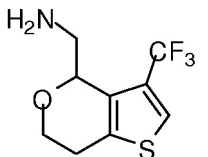
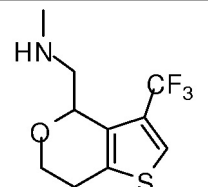
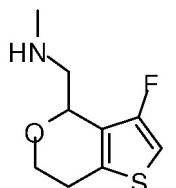
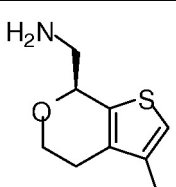
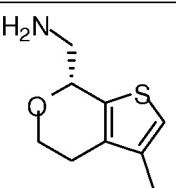
5	117		HCl	O	LC-MS: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,45-7,44 (д, J=4,88 Гц, 1H), 6,99-6,97 (д, J=1,86 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,95-1,32 (м, 10H)
10	118		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,48-9,47 (д, J=2,07 Гц, 1H), 8,40-8,39 (д, J=3,54 Гц, 1H), 7,42-7,40 (д, J=3,54 Гц, 1H), 6,98-6,96 (д, J=5,22 Гц, 1H), 4,89-4,87 (д, J=5,31 Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,97-2,75 (м, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,13-1,84 (м, 4H)
15	119		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,94 (с, 1H), 8,76-8,75 (д, J=4,20 Гц, 1H), 7,41-7,39 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,99-6,98 (д, J=5,22 Гц, 1H), 5,05-5,04 (д, J=2,07 Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 1,90-1,56 (м, 4H)
20	120		HCl	P	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,19 (с, 3H), 4,89-4,86 (д, J=7,25 Гц, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,98-3,79 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,76-2,62 (м, 2H), 1,99-1,98 (д, J=2,14 Гц, 3H)
25	121		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 5,00-4,97 (д, J=8,10 Гц, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,41-3,14 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 5H), 2,01-2,00 (д, J=2,10 Гц, 3H)
30	122		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,91-4,85 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 2H), 2,57-2,43 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 3H)
35	123		HCl	P	LC-MS: m/z 230 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,98-4,94 (м, 1H), 4,22-4,14 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,80-2,69 (м, 5H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 1H), 1,22-1,17 (т, J=7,55 Гц, 3H)
40	124		HCl	D	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,23-4,19 (м, 1H), 3,70 (тд, J=4,0, 11,0 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=3,0, 13,0 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3H)
45	125		HCl	A	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,17 мин., M ⁺ 207 @ 1,1 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD-d ⁴): δ 7,61 (с, 1H), 7,16 (д, J=4,76 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H)

5	126		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 36, используя изократическое элюирование 15% метанола в CO ₂ на колонке LUX Cellulose 2 4,6×100 мм фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,34 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,89 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,38 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 1H), 2,68-2,65 (м, 1H)
10	127		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 36, используя изократическое элюирование 15% метанола в CO ₂ на колонке LUX Cellulose 2 4,6×100 мм фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,34 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,89 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,38 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 1H), 2,68-2,65 (м, 1H)
15	128		HCl	CS; FME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 89, используя изократическое элюирование 15% метанола в CO ₂ на колонке LUX Cellulose 2 4,6×100 мм фирмы Phenomenex и с расходом 80 г/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,89 (д, J=4,76 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,70-2,64 (м, 1H)
20	129		HCl	CS; SME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 89, используя изократическое элюирование 15% метанола в CO ₂ на колонке LUX Cellulose 2 4,6×100 мм фирмы Phenomenex и с расходом 80 г/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,89 (д, J=4,76 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,70-2,64 (м, 1H)
25	130		HCl	CS; FME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 78, используя изократическое элюирование 43% (гексан : изопропанол 99:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм Whelk-O1 фирмы Regis и с расходом 80 г/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,05-5,03 (д, J=6,63 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,61-2,59 (д, J=1,68 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H)
30	131		HCl	CS; SME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 78, используя изократическое элюирование 43% (гексан : изопропанол 99:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм Whelk-O1 фирмы Regis и с расходом 80 г/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,11 (ушир.с, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,05-5,03 (д, J=6,63 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,61-2,59 (д, J=1,68 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H)
35	132		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 79, используя изократическое элюирование 10% гексан : изопропанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,16 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,07-5,05 (д, J=8,07 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 2H), 1,22-1,17 (т, J=7,40 Гц, 3H)
40	133		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 79, используя изократическое элюирование 10% гексан : изопропанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,16 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,07-5,05 (д, J=8,07 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 2H), 1,22-1,17 (т, J=7,40 Гц, 3H)
45	134		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,15 (с, 3H), 6,61 (с, 1H), 4,98-4,96 (д, J=8,10 Гц, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,85-2,62 (м, 2H), 2,40 (с, 3H)

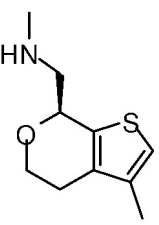
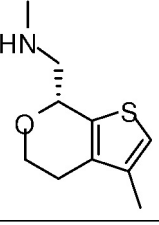
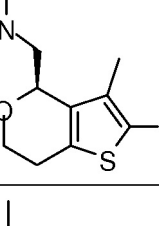
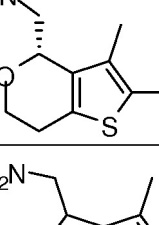
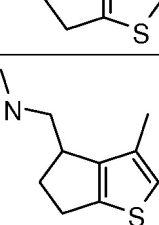
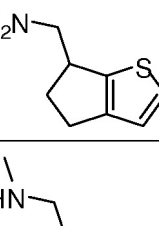
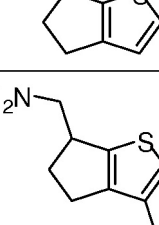
5	135		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,17 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 6,62-6,61 (с, J=0,95 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 5,09-5,06 (д, J=9,06 Гц, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,30-3,08 (м, 2H), 2,69-2,52 (м, 5H), 2,40 (с, 3H)
10	136		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,23 (с, 3H), 6,65 (с, 1H), 5,00-4,97 (д, J=7,85 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,79-2,70 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 2H), 1,23-1,18 (т, J=7,50 Гц, 3H)
15	137		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 6,64 (с, 1H), 5,02-5,00 (д, J=7,82 Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 5H), 1,21-1,16 (т, J=7,56 Гц, 3H)
20	138		HCl	B	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,31-9,29 (д, J=6,24 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,06-5,03 (д, J=8,79 Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,81-3,79 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 2H), 2,72-2,57 (м, 5H)
25	139		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,06 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 5,02-4,99 (д, J=8,93 Гц, 1H), 4,19-1,13 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 2H), 2,05 (с, 3H)
30	140		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,87 (с, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,11-5,08 (д, J=9,64 Гц, 1H), 4,02-4,13 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 5H), 2,09 (с, 3H)
35	141		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,21 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 5,03-5,00 (д, J=8,15 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,68-2,60 (м, 3H), 2,45-2,43 (м, 1H), 1,18-1,14 (т, J=7,59 Гц, 3H)
40	142		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 7,08 (с, 1H), 5,05 (д, J=10 Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,35-3,12 (м, 2H), 2,67-2,35 (м, 6H), 1,19-1,14 (т, J=7,49 Гц, 3H)
45	143		HCl	Z	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,20 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,99 (д, J=2,5, 3,0 Гц, 1H), 2,80 (апт, J=1,5 Гц, 2H), 2,02-1,87 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 1H), 1,71-1,64 (м, 1H)

5	144		HCl	Z	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,36 (дд, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,09 (дд, J=3,0, 2,5 Гц, 1H), 2,80 (апт, J=1,5 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H)
10	145		HCl	Q	LC-MS: m/z 154 (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,10-7,98 (д, J=9,68 Гц, 2H), 7,39-7,38 (д, J=3,95 Гц, 1H), 6,98-6,96 (д, J=5,10 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 2,97-2,79 (м, 3H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H)
15	146		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,33-7,31 (д, J=4,20 Гц, 1H), 6,91-6,90 (д, J=4,52 Гц, 1H), 3,49-3,32 (м, 2H), 3,11-2,80 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 1H)
20	147		HCl	R	LC-MS: m/z 228 (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,56-9,53 (д, J=7,21 Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 1H), 6,76-6,75 (д, J=2,46 Гц, 1H), 3,96-3,92 (т, J=5,45 Гц, 2H), 3,33-3,13 (м, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,74-2,62 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 1H)
25	148		HCl	R	LC-MS: m/z 214 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,90 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 6,80-6,79 (д, J=2,42 Гц, 1H), 3,98-3,86 (т, J=5,51 Гц, 2H), 3,44-3,39 (м, 2H), 2,30-3,21 (м, 2H), 2,71-2,67 (т, J=5,01 Гц, 2H), 2,26-2,21 (м, 2H)
30	149		HCl	T	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^1H ЯМР (D_2O): δ 7,35-7,30 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,97-6,87 (м, 3H), 5,65-5,63 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 3H)
35	150		HCl	T	LC-MS: m/z 232 (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,25 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 7,70-7,62 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,12-7,33 (дд, J=7,47 Гц, 1,50 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,13-7,10 (д, J=5,07 Гц, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,85-5,81 (дд, J=9,36 Гц, 2,75 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
40	151		HCl	S	LC-MS: m/z 244 (MH^+); ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 10,16-10,14 (д, J=3,60 Гц, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,66-7,64 (д, J=5,13 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,59-3,43 (м, 3H), 2,44-2,33 (м, 2H)
45	152		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 18	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,17 мин., M^+ 238 @ 1,21 мин.; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,10-7,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,91-6,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 4H), 1,50-1,43 (м, 2H)

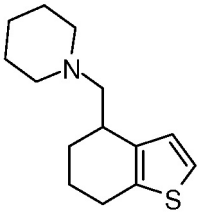
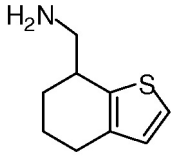
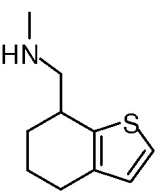
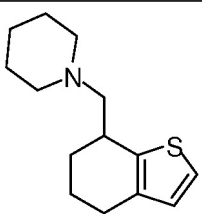
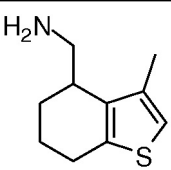
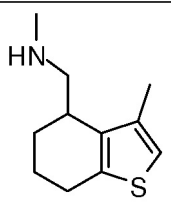
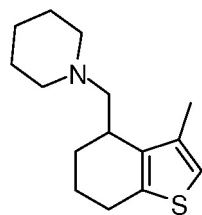
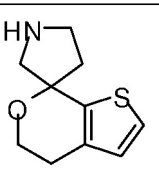
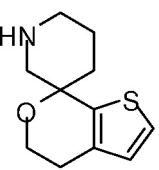
5	153		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 18	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,17 мин., M ⁺ 238 @ 1,21 мин.; ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,10-7,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,91-6,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 4H), 1,50-1,43 (м, 2H)
10	154		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 69, используя изократическое элюирование 10% метанол в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм ChiralPak AD-H фирмы Chiral Technologies и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,45 (дд, J=2,5, 13,0 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (дд, J=2,0, 6,0 Гц, 1H)
15	155		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 69, используя изократическое элюирование 10% метанол в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм ChiralPak AD-H фирмы Chiral Technologies и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,45 (дд, J=2,5, 13,0 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=8,5, 13,0 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,63 (дд, J=2,0, 6,0 Гц, 1H)
20	156		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 83	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=3,0, 10,5 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=4,5, 12,5 Гц, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,59 (дд, J=2,5, 12,5 Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 2H)
25	157		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 83	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=3,0, 10,5 Гц, 1H), 4,33 (дт, J=4,5, 12,5 Гц, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,59 (дд, J=2,5, 12,5 Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 2H)
30	158		HCl	K	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,19 мин., M ⁺ 187 @ 0,38 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,28 (д, J=5,13 Гц, 1H), 6,90 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,04-5,00 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,56 (дд, J=2,57, 12,8 Гц, 1H), 3,31-3,21 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,84-2,78 (м, 1H)
35	159		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 91	LC-MS (способ в течение 6 минут): 2,03 мин., M ⁺ 224 @ 2,13 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,65 (с, 1H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 3H), 3,34 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,78-2,73 (м, 4H), 2,32-2,28 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,70 Гц, 3H)
40	160		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 91	LC-MS (способ в течение 6 минут): 2,03 мин., M ⁺ 224 @ 2,13 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,65 (с, 1H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 3H), 3,34 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,78-2,73 (м, 4H), 2,32-2,28 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,70 Гц, 3H)
45	161		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 125	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,42 мин., M ⁺ 207 @ 1,41 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,61 (с, 1H), 7,16 (д, J=4,76 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H)

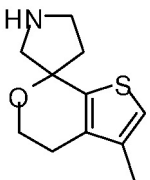
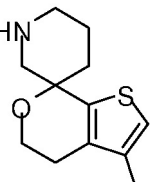
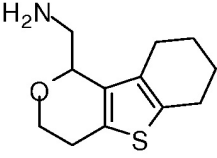
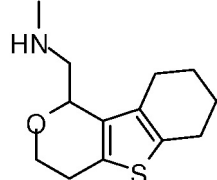
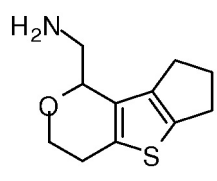
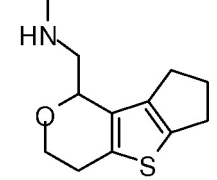
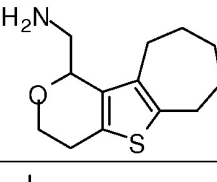
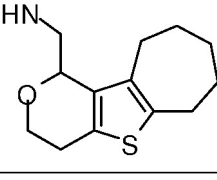
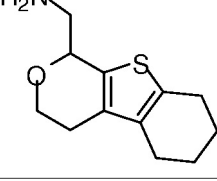
5	162		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 125	LC-MS (способ в течение 6 минут): 1,42 мин., M ⁺ 207 @ 1,41 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,61 (с, 1H), 7,16 (д, J=4,76 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (д, J=5,13 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H)
10	163		HCl	V	LC-MS: m/z 204 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 8,06 (с, 3H), 7,08 (с, 1H), 4,82-4,80 (д, J=6,95 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,88-2,68 (м, 3H)
15	164		HCl	V	LC-MS: m/z 218 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,84 (с, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,75 (с, 3H)
20	165		HCl	V	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,45 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,56-3,51 (дд, J=13,12 Гц, 2,68 Гц, 1H), 3,23-3,02 (дд, J=13,10 Гц, 18,16 Гц, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H)
25	166		HCl	V	LC-MS: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,43 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 5,35-5,33 (д, J=8,46 Гц, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,55-3,52 (д, J=9,27 Гц, 1H), 3,17-3,12 (м, 2H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,80 (с, 1H)
30	167		HCl	V	LC-MS: m/z 188 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 6,27-6,26 (д, J=2,15 Гц, 1H), 4,85-4,84 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,34-3,18 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,64-2,50 (м, 1H)
35	168		HCl	V	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,28 (ушир.с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 6,64-6,63 (д, J=2,11 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 3H), 2,62-2,51 (м, 3H)
40	169		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 139	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 8,06 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 5,02-4,99 (д, J=8,93 Гц, 1H), 4,19-1,13 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 2H), 2,05 (с, 3H)
45	170		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 139	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 8,06 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 5,02-4,99 (д, J=8,93 Гц, 1H), 4,19-1,13 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 2H), 2,05 (с, 3H)

5

171		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 140, используя изократическое элюирование 10% метанол : изопропанол (1:1) w/0,1% диэтиламин в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм Lux Cellulose-2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,46 мин., M ⁺ 198 @ 0,48 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,99 (с, 1H), 5,12-5,09 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,25 (дд, J=8,43, 12,83 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,15 (с, 3H)
172		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 140, используя изократическое элюирование 10% метанол : изопропанол (1:1) w/0,1% диэтиламин в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм Lux Cellulose-2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,46 мин., M ⁺ 198 @ 0,48 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,99 (с, 1H), 5,12-5,09 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,25 (дд, J=8,43, 12,83 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,15 (с, 3H)
173		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 121, используя изократическое элюирование 3% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм (S,S) Whelk0-1 фирмы Regisand с расходом 4 мл/мин	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 5,00-4,97 (д, J=8,10 Гц, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,41-3,14 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 5H), 2,01-2,00 (д, J=2,10 Гц, 3H)
174		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 121, используя изократическое элюирование 3% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм (S,S) Whelk0-1 фирмы Regisand с расходом 4 мл/мин	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 5,00-4,97 (д, J=8,10 Гц, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,41-3,14 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 5H), 2,01-2,00 (д, J=2,10 Гц, 3H)
175		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,11 (с, 3H), 6,96 (с, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,08-3,02 (м, 1H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,13-2,13 (д, J=0,84 Гц, 3H)
176		HCl	Q	LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,89 (с, 1H), 3,33-3,32 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,44-2,22 (м, 1H), 2,22 (с, 3H)
177		HCl	Y	LC-MS: m/z 154 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,23 (с, 3H), 7,44-7,43 (д, J=4,50 Гц, 1H), 6,87-6,86 (д, J=4,85 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,05 (с, 1H), 2,79-2,56 (м, 4H), 2,35-2,24 (м, 1H)
178		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,07-9,06 (м, 2H), 7,45, 7,44 (д, J=4,88 Гц, 1H), 6,88-6,86 (д, J=4,86 Гц, 1H), 3,60-3,58 (д, J=3,39 Гц, 1H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,81-2,60 (м, 3H), 2,57-2,53 (м, 3H), 2,43-2,31 (м, 1H)
179		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,10 (с, 3H), 7,02 (с, 1H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 2H), 2,69-2,54 (м, 3H), 2,33-2,21 (м, 1H), 2,09-2,08 (д, J=0,93 Гц, 3H)

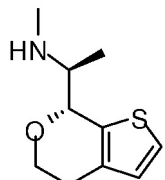
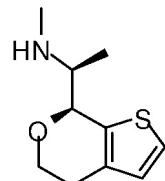
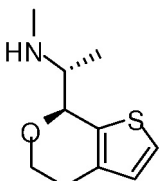
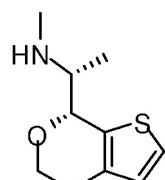
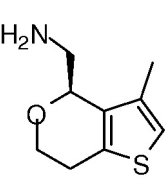
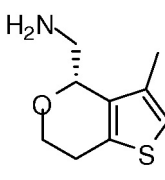
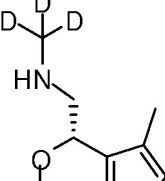
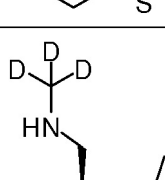
45

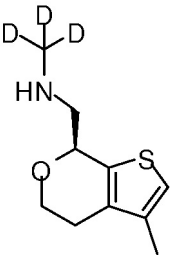
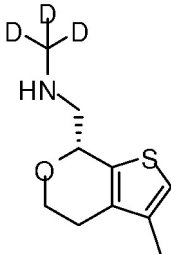
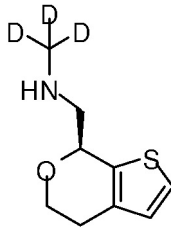
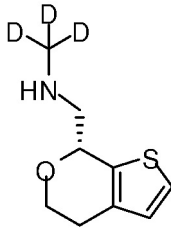
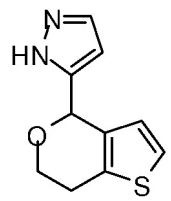
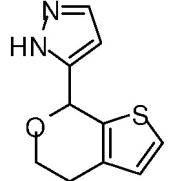
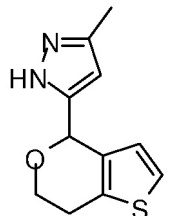
5	180		HCl	Z	LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,27-7,26 (д, J=3,99 Гц, 1H), 6,97-6,96 (д, J=4,23 Гц, 1H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,34-3,21 (м, 3H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,77-1,72 (м, 9H), 1,38 (с, 1H)
10	181		HCl	AA	LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,11-7,10 (д, J=5,07 Гц, 1H), 6,80-6,78 (д, J=5,10 Гц, 1H), 2,99-2,89 (м, 3H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,05-1,71 (м, 1H), 1,77-1,59 (м, 1H), 1,44 (с, 2H)
15	182		HCl	AA	LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,26-7,24 (д, J=5,10 Гц, 1H), 6,82-6,81 (д, J=5,10 Гц, 1H), 3,42-3,23 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,69-2,65 (м, 2H), 2,320-2,07 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 2H)
20	183		HCl	AA	LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,15-7,14 (д, J=5,15 Гц, 1H), 6,76-6,74 (д, J=5,17 Гц, 1H), 4,09-4,05 (т, J=12,90 Гц, 2H), 3,59-3,55 (т, J=12,90 Гц, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,19-3,17 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 2H), 1,72-1,51 (м, 6H), 1,50-1,43 (м, 2H)
25	184		HCl	Z	LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,84 (с, 1H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,05-2,02 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 4H)
30	185		HCl	Z	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,74 (с, 1H), 2,95 (д, J=11,86 Гц, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,52-2,45 (дд, J=12,55 Гц, 6,96 Гц, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,30-2,26 (д, J=13,27 Гц, 1H), 2,21-2,20 (м, 1H), 2,182-2,179 (м, 3H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,67-1,58 (м, 1H)
35	186		HCl	Z	LC-MS: m/z 250 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,72 (с, 1H), 3,01-2,97 (д, J=10,96 Гц, 1H), 2,82-2,62 (м, 3H), 2,52-2,45 (м, 3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,91-1,81 (м, 2H), 1,72-1,49 (м, 8H)
40	187		HCl	B	LC-MS: m/z 195 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,42-7,40 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,90-6,89 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 2H), 3,71-3,70 (м, 1H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,80-2,79 (м, 2H), 2,55-2,48 (м, 1H), 2,39-2,84 (м, 1H)
45	188		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,26-9,23 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 1H), 7,49-7,44 (дд, J=8,75 Гц, 5,10 Гц, 1H), 6,91-6,88 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,73-2,61 (м, 2H), 2,01-1,80 (м, 3H), 1,71-1,67 (м, 1H)

5	189		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 6,94 (с, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,55-3,38 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 2H), 2,38-2,20 (м, 2H), 1,98 (с, 3H)
10	190		HCl	B	LC-MS: m/z 223 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 6,89 (с, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,44-3,39 (д, J=13,56 Гц, 1H), 3,24-3,20 (д, J=12,30 Гц, 1H), 3,07-3,03 (д, J=13,44 Гц, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,48-2,47 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,90-1,78 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 1H)
15	191		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,22-8,16 (д, J=13,20 Гц, 3H), 4,90-4,86 (т, J=12,15 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,05 (с, 2H), 2,72-2,66 (м, 4H), 2,41-2,32 (м, 2H), 1,86-1,83 (м, 2H), 1,71-1,53 (м, 2H)
20	192		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,39-9,36 (д, J=11,15 Гц, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 2H), 2,79-2,57 (м, 7H), 2,50-2,42 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 2H)
25	193		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,23 (с, 3H), 4,91-4,88 (д, J=7,80 Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,88-2,70 (м, 4H), 2,62-2,58 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 2H)
30	194		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,40 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 5,02-4,99 (д, J=9,05 Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,24-3,01 (м, 2H), 2,86-2,71 (м, 4H), 2,68-2,50 (м, 5H), 2,42-2,35 (м, 2H)
35	195		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,09 (с, 3H), 4,88-4,85 (д, J=9,81 Гц, 1H), 3,97-3,78 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,91-2,70 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 4H), 1,91-1,73 (м, 2H), 1,56-1,47 (м, 4H)
40	196		HCl	BB	LC-MS: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 4,91-4,89 (д, J=7,82 Гц, 1H), 3,88-3,87 (д, J=4,74 Гц, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,63-2,52 (м, 7H), 2,33 (с, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,43 (с, 4H)
45	197		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 5,02-5,00 (д, J=5,72 Гц, 1H), 4,13-4,06 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,65-2,42 (м, 3H), 2,36-1,68 (м, 3H), 1,66 (с, 4H)

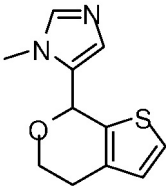
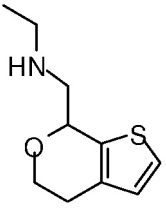
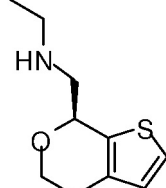
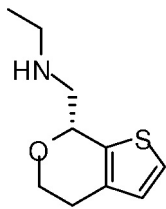
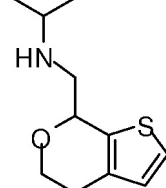
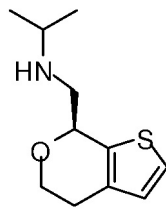
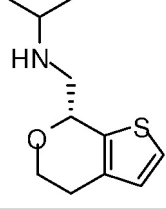
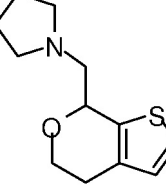
5	198		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 5,06 (с, 1H), 4,12-4,09 (м, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,61-2,51 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 3H), 1,68 (м, 4H)
10	199		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,14 (с, 3H), 4,98-4,95 (д, J=8,71 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,67-2,52 (м, 4H), 2,42-2,33 (м, 2H)
15	200		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,13 (с, 1H), 8,74-8,72 (д, J=6,00 Гц, 1H), 5,09-5,05 (д, J=9,20 Гц, 1H), 4,15-4,03 (м, 4H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,39-3,10 (м, 2H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,60-2,57 (т, J=2,57 Гц, 4H), 2,42-2,33 (м, 2H)
20	201		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,30 (с, 3H), 4,96-4,93 (д, J=7,92 Гц, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,10-3,08 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,76-2,69 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,67-1,47 (м, 4H)
25	202		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,82-9,80 (д, J=4,11 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,51-7,49 (д, J=5,04 Гц, 1H), 6,96-6,74 (д, J=5,04 Гц, 1H), 5,03-5,00 (д, J=7,17 Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 1H), 2,04-1,87 (м, 3H)
30	203		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,19 (с, 1H), 8,90 (ушир.с, 1H), 7,51-7,49 (д, J=5,01 Гц, 0,69 Гц, 1H), 6,94-6,93 (д, J=5,01 Гц, 1H), 5,22-5,21 (д, J=1,83 Гц, 1H), 4,25-4,20 (д, J=11,34 Гц, 5,31 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,75-3,66 (т, J=11,34 Гц, 3,60 Гц, 1H), 3,19-3,04 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 4H)
35	204		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,82 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 4,51-7,49 (д, J=5,01 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=5,04 Гц, 1H), 5,03-5,01 (д, J=7,32 Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 1H), 2,04-1,87 (м, 3H)
40	205		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 10,23 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,51-7,49 (д, J=5,78 Гц, 1H), 6,94-6,92 (с, J=5,16 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,25-4,19 (д, J=11,24 Гц, 5,45 Гц, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,74-3,66 (т, J=11,31 Гц, 3,57 Гц, 1H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 1,91-1,63 (м, 4H)
45	206		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,02-9,00 (д, J=5,10 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,43-7,41 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,04-7,02 (д, J=5,12 Гц, 1H), 4,82-4,81 (д, J=2,15 Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 2H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,40-2,37 (м, 3H), 1,39-1,37 (д, J=6,96 Гц, 3H)

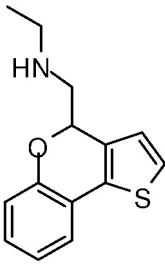
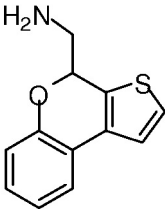
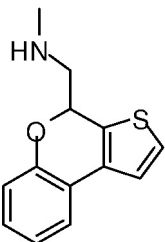
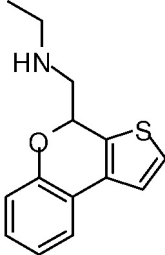
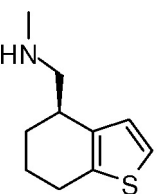
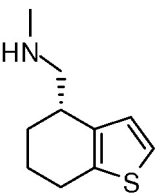
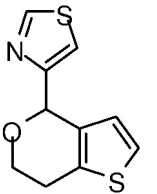
5	207		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,90 (с, 3H), 7,41-7,39 (д, J=5,19 Гц, 1H), 7,00-6,98 (д, J=5,25 Гц, 1H), 4,72-4,71 (д, J=2,13 Гц, 1H), 4,70-4,12 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 1,36-1,34 (д, J=6,72 Гц, 3H)
10	208		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,38 (с, 3H), 7,43-7,39 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,70-6,98 (д, J=5,22 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,97-4,22 (м, 1H), 3,82-3,81 (м, 1H), 3,71-3,62 (тд, J=11,13 Гц, J=3,53 Гц, 1H), 2,97-2,50 (м, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 0,91-0,88 (д, J=6,72 Гц, 3H)
15	209		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,24-9,14 (м, 2H), 7,42-7,40 (д, J=5,17 Гц, 1H), 6,94-6,92 (д, J=5,42 Гц, 1H), 5,17-5,16 (д, J=1,80 Гц, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 0,93-0,91 (д, J=6,62 Гц, 3H)
20	210		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,43-7,41 (д, J=5,22 Гц, 1H), 7,04-7,02 (д, J=5,22 Гц, 1H), 4,81-4,80 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 2H), 2,97-2,77 (м, 2H), 2,41-2,37 (т, J=5,42 Гц, 3H), 1,39-1,37 (д, J=6,75 Гц, 3H)
25	211		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,20-9,10 (м, 2H), 7,42-7,40 (д, J=5,10 Гц, 1H), 6,94-6,72 (д, J=5,16 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,27-4,22 (м, 1H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,74-3,65 (тд, J=11,18 Гц, 3,42 Гц, 2H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 0,92-0,90 (д, J=6,66 Гц, 3H)
30	212		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,03 (с, 3H), 7,52-7,50 (дд, J=0,58 Гц, J=5,03 Гц, 1H), 6,96-6,94 (д, J=5,04 Гц, 1H), 4,83-4,82 (д, J=5,48 Гц, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,47 (с, 1H), 2,80-2,61 (м, 2H), 1,43-1,40 (д, J=6,63 Гц, 3H)
35	213		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,42 (с, 3H), 7,51-7,49 (дд, J=5,11 Гц, J=0,62 Гц, 1H), 6,94-6,93 (д, J=5,12 Гц, 1H), 5,14-5,13 (д, J=1,50 Гц, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,71-3,62 (тд, J=11,12 Гц, 3,64 Гц, 1H), 3,54 (с, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 1,01-0,98 (д, J=6,95 Гц, 3H)
40	214		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 7,87 (с, 3H), 7,53-7,51 (д, J=4,65 Гц, 1H), 6,97-6,95 (д, J=5,22 Гц, 1H), 4,82-4,80 (д, J=5,07 Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,78-2,62 (м, 2H), 1,40-1,38 (д, J=6,57 Гц, 3H)
45	215		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,32 (с, 3H), 7,51-7,49 (дд, J=5,01 Гц, J=0,57 Гц, 1H), 6,95-6,93 (д, J=5,01 Гц, 1H), 5,11-5,10 (д, J=1,65 Гц, 1H), 4,25-4,20 (дд, J=11,34 Гц, 4,98 Гц, 1H), 3,72-3,63 (тд, J=11,27 Гц, 3,51 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 1,01-0,98 (д, J=6,75 Гц, 3H)

5	216		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,09 (с, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 7,53-7,52 (д, J=5,12 Гц, 1H), 6,97-6,95 (д, J=4,80 Гц, 1H), 4,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 3H), 1,46-1,43 (д, J=6,64 Гц, 3H)
10	217		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,42-9,17 (м, 2H), 7,50-7,49 (д, J=4,85 Гц, 1H), 6,94-6,92 (д, J=5,18 Гц, 1H), 5,33-5,33 (д, J=1,27 Гц, 1H), 4,24-4,19 (дд, J=11,28 Гц, 5,37 Гц, 1H), 3,73-3,64 (тд, J=11,31 Гц, 5,37 Гц, 1H), 3,53 (с, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,63-2,62 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,02-1,00 (д, J=6,9 Гц, 3H)
15	218		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,07-9,06 (д, J=5,45 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53-7,52 (д, J=5,01 Гц, 1H), 6,97-6,95 (д, J=5,04 Гц, 1H), 4,94-4,92 (с, J=5,28 Гц, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,42-3,49 (м, 1H), 2,82-2,64 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 3H), 1,46-1,43 (д, J=6,63 Гц, 3H)
20	219		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,39-9,38 (д, J=1,17 Гц, 1H), 9,16-9,14 (д, J=4,92 Гц, 1H), 7,51-7,49 (дд, J=4,95 Гц, 0,42 Гц, 1H), 6,94-6,93 (д, J=5,01 Гц, 1H), 5,33-5,32 (д, J=1,49 Гц, 1H), 4,24-4,19 (дд, J=11,33 Гц, 5,21 Гц, 1H), 3,73-3,64 (тд, J=11,31 Гц, 3,57 Гц, 1H), 3,55-3,53 (м, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 4H), 1,10-0,99 (д, J=6,72 Гц, 3H)
25	220		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 29, используя изократическое элюирование 10% гексан :этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,14 (ушир.с, 3H), 7,00 (с, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,11-3,08 (т, J=10,66 Гц, 2H), 2,88-2,73 (м, 2H), 2,13-2,12 (д, J=0,8 Гц, 3H)
30	221		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 29, используя изократическое элюирование 10% гексан :этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,14 (ушир.с, 3H), 7,00 (с, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,11-3,08 (т, J=10,66 Гц, 2H), 2,88-2,73 (м, 2H), 2,13-2,12 (д, J=0,8 Гц, 3H)
35	222		HCl	К	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,67 мин., M ⁺ 201 @ 0,63 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,90 (с, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,17-4,12 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,19 (с, 3H)
40	223		HCl	К	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,67 мин., M ⁺ 201 @ 0,63 мин.; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,90 (с, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 4,17-4,12 (м, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,19 (с, 3H)

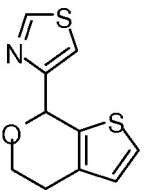
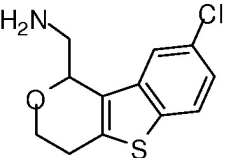
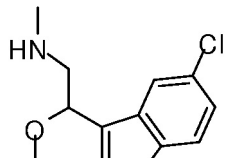
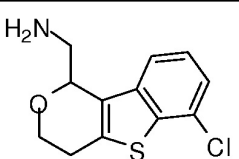
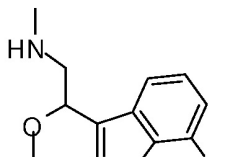
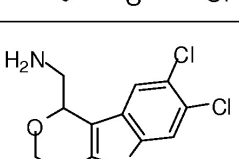
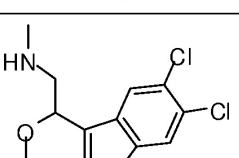
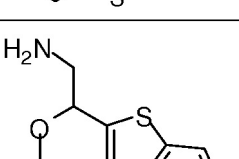
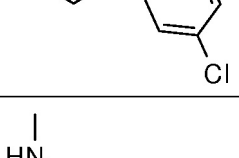
5	224		HCl	K	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,70 мин., M^+ 201 @ 0,73 мин.; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,99 (с, 1H), 5,10 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,14 (с, 3H)
10	225		HCl	K	LC-MS (способ 6 минут): 0,70 мин., M^+ 201 @ 0,73 мин.; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,99 (с, 1H), 5,10 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,14 (с, 3H)
15	226		HCl	K	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,17- 0,36 мин., M^+ 187 @ 0,35 мин.; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,37 (д, $J=2,93$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=2,93$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,50 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,3-3,25 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 1H)
20	227		HCl	K	LC-MS (способ в течение 6 минут): 0,17-0,36 мин., M^+ 187 @ 0,35 мин.; 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,37 (д, $J=2,93$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=2,93$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,50 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,3-3,25 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 1H)
25	228		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH^+); 1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,20-8,19 (д, $J=2,61$ Гц, 1H), 7,30-7,29 (д, $J=5,25$ Гц, 1H), 6,79-6,74 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,21-4,15 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H)
30	229		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH^+); 1H ЯМР (D_2O): δ 7,73 (с, 1H), 7,23-7,22 (д, $J=3,72$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 2,77-2,62 (м, 2H)
35	230		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,31-7,29 (д, $J=5,19$ Гц, 1H), 6,81-6,79 (д, $J=5,22$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,09-2,90 (м, 2H), 2,46 (с, 3H)
40					

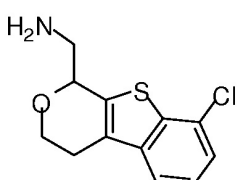
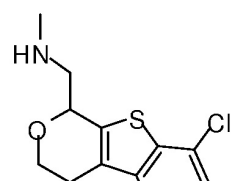
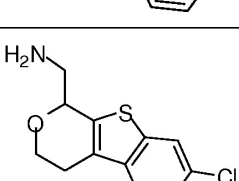
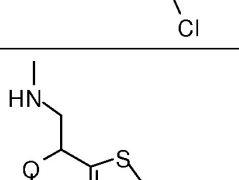
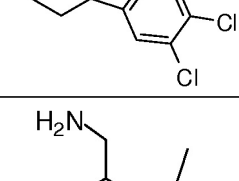
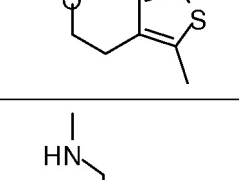
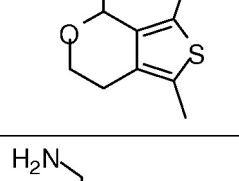
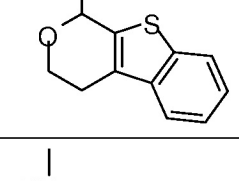
5	231		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,41-7,39 (дд, J=5,09 Гц, 0,71 Гц, 1H), 6,95-6,93 (д, J=5,07 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 1,19 (с, 3H)
10	232		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 9,71-9,66 (д, J=15,52 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 2H), 6,62-6,61 (д, J=5,19 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,91-5,90 (д, J=1,77 Гц, 1H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,89-2,86 (т, J=5,27 Гц, 2H)
15	233		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ 12,01 (с, 1H), 7,85-7,84 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 6,91-6,87 (д, J=5,07 Гц, 1H), 6,50-6,49 (д, J=2,34 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 2H)
20	234		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,67 (с, 1H), 7,27-7,25 (д, J=5,25 Гц, 1H), 6,57-6,56 (д, J=5,28 Гц, 1H), 5,97-5,96 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,29 (с, 3H)
25	235		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,17 (с, 1H), 7,33-7,31 (дд, J=5,07 Гц, 0,75 Гц, 1H), 6,92-6,70 (д, J=5,07 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,24 (с, 3H)
30	236		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,16-7,14 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,68-6,67 (д, J=0,48 Гц, 1H), 6,64-6,62 (д, J=5,16 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 2,98-2,82 (м, 2H), 2,33 (с, 3H)
35	237		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,27-7,25 (дд, J=5,07 Гц, 0,75 Гц, 1H), 6,87-6,85 (д, J=5,04 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 1H), 2,76-2,69 (м, 1H), 2,34 (с, 3H)
40	238		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,95 (с, 1H), 7,35-7,33 (д, J=5,25 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,75-6,73 (д, J=5,25 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,00-2,97 (м, 2H)
45					

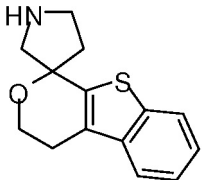
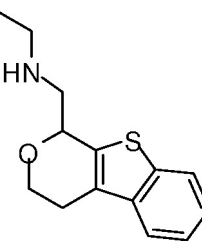
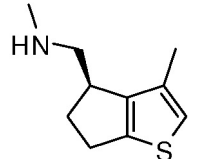
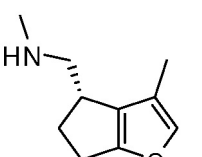
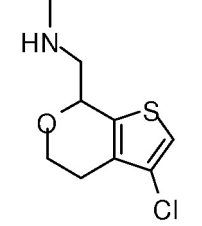
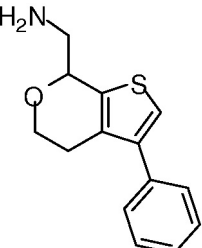
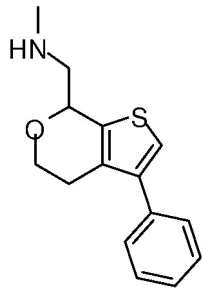
5	239		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (M ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,96 (с, 1H), 7,48-7,47 (д, J=1,11 Гц, 1H), 7,45-7,44 (дд, J=5,07 Гц, 0,69 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,09-3,92 (м, 2H), 3,88-3,87 (д, J=0,45 Гц, 3H), 2,89-2,84 (м, 2H)
10	240		HCl	B	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (дт, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=3,0, 2,0 Гц, 1H), 3,12 (кв, J=1,7 Гц, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 1,32 (т, J=1,7 Гц, 3H)
15	241		HCl		CS; FME при SFC разделении соединения 240, используя изократическое элюирование 8% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (дт, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=3,0, 2,0 Гц, 1H), 3,12 (кв, J=1,7 Гц, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 1,32 (т, J=1,7 Гц, 3H)
20	242		HCl		CS; SME при SFC разделении соединения 240, используя изократическое элюирование 8% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (дт, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=3,0, 0,7 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=3,0, 2,0 Гц, 1H), 3,12 (кв, J=1,7 Гц, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 1,32 (т, J=1,7 Гц, 3H)
25	243		HCl	B	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,12 (апд, J=1,8 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (ддд, J=3,0, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,35 (дд, J=2,3, 1,6 Гц, 6H)
30	244		HCl		CS; FME при SFC разделении соединения 243, используя изократическое элюирование 8% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,12 (апд, J=1,8 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (ддд, J=3,0, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,35 (дд, J=2,3, 1,6 Гц, 6H)
35	245		HCl		CS; SME при SFC разделении соединения 243, используя изократическое элюирование 8% гексан : этанол (1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,12 (апд, J=1,8 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,82 (ддд, J=3,0, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,35 (дд, J=2,3, 1,6 Гц, 6H)
40	246		HCl	B	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,36 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,24 (апд, J=2,5 Гц, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,85 (дт, J=2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,50 (дд, J=3,0, 2,5 Гц, 1H), 3,31-3,12 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,19-2,00 (м, 4H)

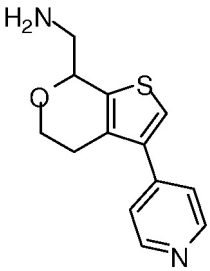
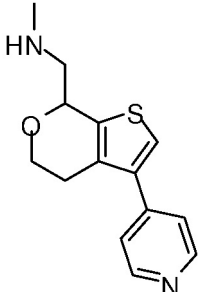
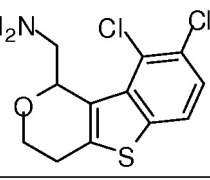
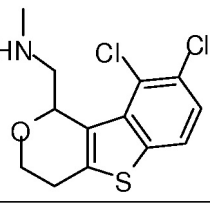
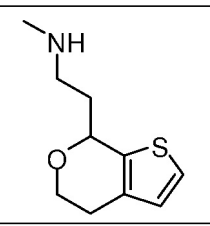
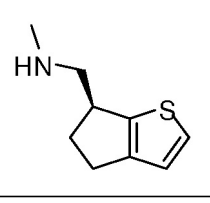
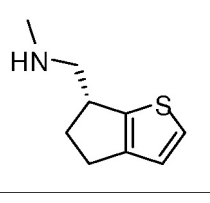
5	247		HCl	T	LC-MS: m/z 246 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,29 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,66-7,64 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,10-7,37 (дд, J=7,47 Гц, 1,50 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,13-7,11 (д, J=5,07 Гц, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 5,88-5,84 (дд, J=9,36 Гц, 2,75 Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 2H), 1,27-1,22 (т, J=7,23 Гц, 3H)
10	248		HCl	U	LC-MS: m/z 218 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,40 (с, 3H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,59-7,57 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 5,87-5,82 (дд, J=8,90 Гц, 3,23 Гц, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H)
15	249		HCl	U	LC-MS: m/z 232 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,36 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,72-7,70 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,67-7,75 (д, J=6,27 Гц, 1H), 7,59-7,57 (д, J=5,13 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 2H), 6,01-5,96 (дд, J=8,18 Гц, J=4,28 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 2,65 (с, 3H)
20	250		HCl	U	LC-MS: m/z 246 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ + D ₂ O): δ 7,69-7,62 (м, 2H), 7,56-7,55 (д, J=5,07 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 2H), 5,93-5,88 (т, J=12,3 Гц, 1H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 2H), 1,24-1,19 (т, J=7,22 Гц, 3H)
25	251		HCl		CS; FME при SFC разделении соединения 144, используя изократическое элюирование 5% изопропиламин в метанол : гексан (1:1) w/3% изопропанол в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм RegisPack фирмы Regis и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,36 (дд, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,09 (дд, J=3,0, 2,5 Гц, 1H), 2,80 (апт, J=1,5 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H)
30	252		HCl		CS; SME при SFC разделении соединения 144, используя изократическое элюирование 5% изопропиламин в метанол : гексан (1:1) w/3% изопропанол в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм RegisPack фирмы Regis и с расходом 4 мл/мин ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,36 (дд, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,09 (дд, J=3,0, 2,5 Гц, 1H), 2,80 (апт, J=1,5 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 1H)
35	253		HCl	A	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 9,85 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,3, 1H), 6,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,12-3,95 (м, 2H), 2,99 (ддт, J=11,0, 4,0, 1,5 Гц, 2H)
40					

45

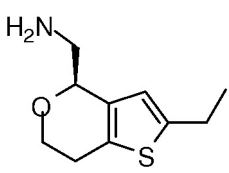
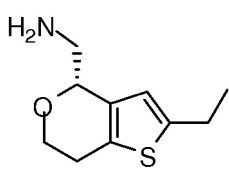
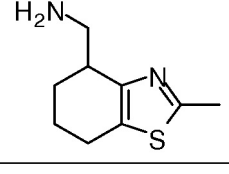
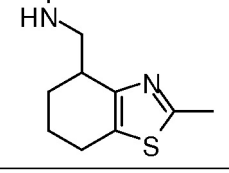
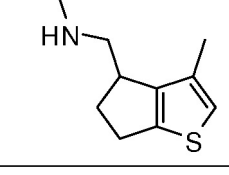
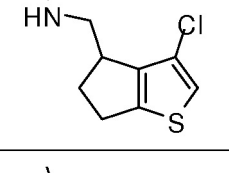
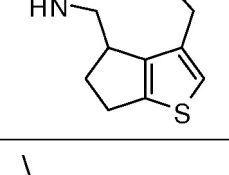
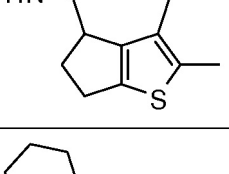
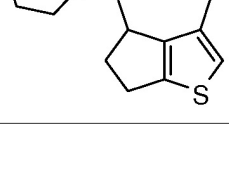
5	254		HCl	A	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 9,52 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,15 (дт, $J=2,5$, 1,3 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H)
10	255		HCl	FF	LC-MS: m/z 254,4 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,89-7,86 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,76-7,76 (д, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,37-7,34 (дд, $J=8,60$ Гц, 1,97 Гц, 1H), 5,27-5,23 (м, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 1H), 3,13-2,94 (м, 2H)
15	256		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 7,89-7,85 (д, $J=8,58$ Гц, 1H), 7,77-7,76 (д, $J=1,38$ Гц, 1H), 7,37-7,34 (дд, $J=8,80$ Гц, 1,70 Гц, 1H), 5,34-5,31 (д, $J=7,77$ Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
20	257		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,69-7,66 (дд, $J=6,95$ Гц, 1,94 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 5,30-5,26 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,40-3,92 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,42-3,35 (дд, $J=13,42$ Гц, 8,45 Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 2H)
25	258		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): 7,72-7,70 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 5,36-5,33 (м, 1H), 4,92-4,26 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
30	259		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,12 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 5,25-5,22 (д, $J=8,50$, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,61-3,40 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 2H)
35	260		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,12 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,33-5,29 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,48-3,41 (дд, $J=13,10$ Гц, 9,17 Гц, 1H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
40	261		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,88-7,85 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,74-7,73 (д, $J=1,65$ Гц, 1H), 7,38-7,35 (дд, $J=8,57$ Гц, 1,79 Гц, 1H), 5,21-8,19 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,33-3,23 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H)
45	262		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,90-7,87 (д, $J=8,55$ Гц, 1H), 7,77-7,76 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (дд, $J=8,58$ Гц, 2,04 Гц, 1H), 5,28-5,24 (м, 1H), 4,44-4,38 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,43-3,35 (дд, $J=12,95$ Гц, 8,42 Гц, 1H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 1H), 2,79 (с, 3H)

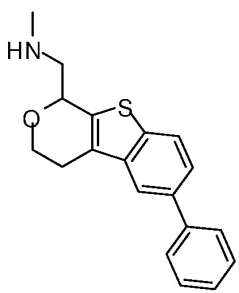
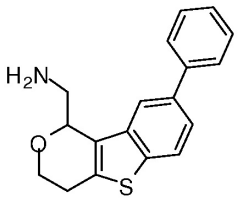
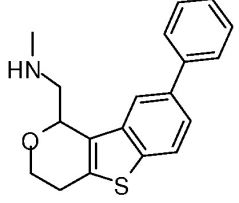
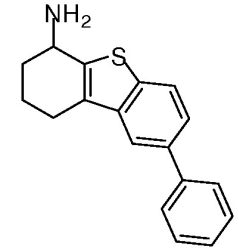
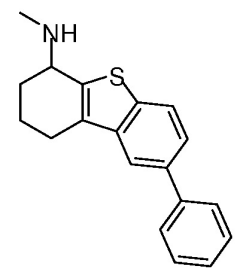
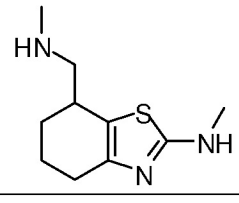
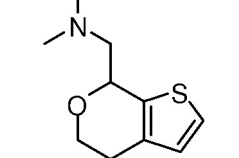
5	263		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,24 (с, 3H), 7,78-7,75 (дд, J=7,31 Гц, 1,40 Гц, 1H), 7,54,7,46 (м, 2H), 5,21-2,19 (д, J=6,24 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,90-2,89 (м, 2H)
10	264		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 9,44-9,38 (м, 1H), 8,93-8,86 (м, 1H), 7,80-7,75 (дд, J=7,34 Гц, 1,43 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 5,34-5,32 (д, J=7,65 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 2H), 2,62-2,59 (т, J=4,80 Гц, 3H)
15	265		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 8,13 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,90-2,83 (с, 1H)
20	266		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 8,14 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 5,26-5,22 (дд, J=8,51 Гц, 2,64 Гц, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,79 (с, 3H)
25	267		HCl	KK	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 4,97 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 3,18 (дд, J=3,3, 2,5 Гц, 1H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
30	268		HCl	KK	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 5,03 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,39 (дд, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,69-2,61 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
35	269		HCl	FF	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,0 Гц, 1H), 5,19-5,15 (м, 1H), 4,39 (дд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=3,0, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=3,3, 1,0 Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H)
40	270		HCl	FF	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=2,0 Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,39 (дд, J=3,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=2,0, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=3,3, 0,7 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=3,0, 2,0 Гц, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,77 (с, 3H)
45					

5	271		HCl	FF	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,87 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,40 (дт, $J=1,7, 0,7$ Гц, 1H), 4,18-3,72 (м, 2H), 3,74 (апд, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,47 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 2,93 (т, $J=1,0$ Гц, 2H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H)
10	272		HCl	FF	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J=2,0, 0,7$ Гц, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 4,40 (ддд, $J=3,0, 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 3,98 (дт, $J=3,0, 1,0$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J=3,3, 1,0$ Гц, 1H), 3,36 (дд, $J=3,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,14 (дкв, $J=1,7, 0,7$ Гц, 2H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 1H), 1,34 (т, $J=1,7$ Гц, 3H)
15	273		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 176, используя изократическое элюирование изопропанол с 0,1% изопропиламин в CO_2 на колонке 4,6×100 мм ChiralPak AD-H фирмы Chiral Technologies и с расходом 4 мл/мин	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,87 (с, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,20 (с, 3H)
20	274		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 176, используя изократическое элюирование изопропанол с 0,1% изопропиламин в CO_2 на колонке 4,6×100 мм ChiralPak AD-H фирмы Chiral Technologies и с расходом 4 мл/мин	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 6,87 (с, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,20 (с, 3H)
25	275		HCl	JJ	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^1H ЯМР (MeOD): δ 6,84 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,66-2,58 (м, 1H)
30	276		HCl	GG	LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^1H ЯМР (MeOD): δ 7,49-7,36 (м, 5H), 7,21 (с, 1H), 5,36-5,32 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 2H)
35	277		HCl	GG	LC-MS: m/z 260 (MH^+); ^1H ЯМР (MeOD): δ 7,50-7,38 (м, 5H), 7,24 (с, 1H), 5,42-5,38 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 1H), 2,92-2,85 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,47 (с, 3H)
40					
45					

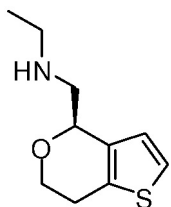
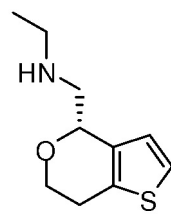
5	278		HCl	GG	LC-MS: m/z 247 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,90-8,88 (д, J=6,87 Гц, 2H), 8,22-8,19 (д, J=6,87 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 5,67-5,62 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,22-2,85 (м, 4H)
10	279		HCl	GG	LC-MS: m/z 261 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 8,90-8,88 (д, J=6,87 Гц, 2H), 8,22-8,19 (д, J=6,87 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 5,74-5,71 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,32-2,94 (м, 4H), 2,61 (с, 3H)
15	280		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 7,85-7,82 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,51-7,49 (д, J=8,40 Гц, 1H), 5,76-5,73 (д, J=9,92 Гц, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,12-2,99 (м, 2H)
20	281		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (D ₂ O): δ 7,42-7,41 (д, J=2,42 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,70 (с, 3H)
25	282		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 7,28 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,00-4,96 (м, 1H), 4,24 (ддд, J=2,8, 1,4, 0,3 Гц, 1H), 3,75 (дт, J=2,8, 1,0 Гц, 1H), 3,10 (т, J=1,7 Гц, 2H), 2,90-2,81 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H)
30	283		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (MeOD): δ 7,29 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,00-4,97 (м, 1H), 4,25 (ддд, J=2,9, 1,5, 0,4 Гц, 1H), 3,75 (дт, J=2,9, 0,9 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H)
35	284		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 178, используя изократическое элюирование 7% гексан : изопропанол (7:3) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм (S,S) Whelk0-1 фирмы Regis и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,79-2,65 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 1H)
40	285		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 178, используя изократическое элюирование 7% гексан : изопропанол (7:3) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм (S,S) Whelk0-1 фирмы Regis и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,35 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,79-2,65 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 1H)
45					

5	286		HCl	F	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,30 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,23 (апд, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,29 (длд, $J=3,0$, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,76-3,46 (м, 6H), 3,43-3,29 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H)
10	287		HCl	B	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,37 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,40-5,33 (м, 1H), 4,82-4,25 (м, 2H), 3,85 (дт, $J=2,5$, 1,0 Гц, 1H), 3,88-3,75 (м, 6H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H)
15	288		HCl	F	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,29 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,27 (длд, $J=3,0$, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,77-3,40 (м, 6H), 3,39-3,12 (м, 3H), 3,11-2,87 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,92-2,82 (м, 1H)
20	289		HCl	B	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,35 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,29 (ушир.д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,26 (длд, $J=3,0$, 1,3, 0,7 Гц, 1H), 3,83 (дт, $J=2,0$, 1,0 Гц, 1H), 3,80-3,32 (м, 9H), 3,25 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H)
25	290		HCl	W	LC-MS: m/z 183 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,47-3,42 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,35-2,14 (м, 2H), 1,97-1,92 (м, 2H)
30	291		HCl	W	LC-MS: m/z 197 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,21 (с, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,84-1,79 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 1H)
35	292		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,86-7,83 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 7,52-7,49 (д, $J=8,58$ Гц, 1H), 5,76-5,73 (д, $J=9,90$ Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,66-3,62 (д, $J=11,19$ Гц, 1H), 3,42-3,38 (д, $J=9,48$ Гц, 1H), 3,17-3,00 (м, 2H)
40	293		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,85-7,82 (д, $J=8,55$, 1H), 7,51-7,49 (д, $J=8,58$, 1H), 5,84-5,81 (д, $J=9,55$, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,72-3,67 (длд, $J=13,43$ Гц, 2,48 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 2H), 2,81 (с, 3H)

5	294		HCl	CS; FME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 9, используя изократическое элюирование 10% MeOH в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,22 (ушир.с, 3H), 6,70 (с, 1H), 4,85-4,83 (д, J=8,01 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,91-2,67 (м, 5H), 1,22-1,18 (т, J=7,50 Гц, 3H)
10	295		HCl	CS; SME при SFC разделении Вос-защищенного соединения 9, используя изократическое элюирование 10% MeOH в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 8,22 (ушир.с, 3H), 6,70 (с, 1H), 4,85-4,83 (д, J=8,01 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,91-2,67 (м, 5H), 1,22-1,18 (т, J=7,50 Гц, 3H)
15	296		HCl	X	LC-MS: m/z 183 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 3,46-3,35 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,89-2,85 (т, J=5,43 Гц, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H)
20	297		HCl	X	LC-MS: m/z 197 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 3,51-3,33 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,89-2,85 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,13-1,90 (м, 4H)
25	298		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,88 (с, 1H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H), 8,24-2,22 (м, 3H), 1,39-1,36 (т, J=7,29 Гц, 3H)
30	299		HCl	HH	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,89 (с, 1H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 1H), 3,09-2,94 (м, 3H), 2,74-2,65 (м, 4H), 2,28-2,17 (м, 1H)
35	300		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,93 (с, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 4H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 1H), 1,29-1,24 (т, J=7,52 Гц, 3H)
40	301		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 3,39 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,10 (с, 3H)
45	302		HCl	Q	LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 6,89 (с, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,21-3,00 (м, 4H), 2,94-2,72 (м, 3H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,23-2,22 (д, J=0,96 Гц, 3H), 2,02-1,81 (м, 5H), 1,59 (с, 1H)

5	303		HCl	A	LC-MS: m/z 310 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,98-7,75 (м, 2H), 7,72-7,66 (м, 3H), 7,50-7,45 (т, J=7,47 Гц, 2H), 7,40-7,37 (м, 1H), 5,29-5,26 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,63-3,38 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
10	304		HCl	FF	LC-MS: m/z 296 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,97-7,94 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,88-7,87 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 2H), 7,65-7,62 (дд, J=8,37 Гц, 1,65 Гц, 1H), 7,51-7,48 (т, J=7,47 Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 5,37-5,34 (д, J=8,52 Гц, 1H), 4,81-4,25 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,32-3,01 (м, 2H)
15	305		HCl	FF	LC-MS: m/z 310 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,96-7,91 (м, 2H), 7,74-7,71 (д, J=7,11 Гц, 2H), 7,65-7,62 (дд, J=8,40 Гц, 1,68 Гц, 1H), 7,50-7,48 (т, J=7,47 Гц, 2H), 7,40-7,37 (м, 1H), 5,43-5,40 (д, J=6,24 Гц, 1H), 4,84-4,28 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,77-3,72 (дд, J=13,07 Гц, J=2,60 Гц, 1H), 3,53-3,33 (м, 1H), 3,32-3,03 (м, 2H), 2,80 (с, 3H)
20	306		HCl	II	LC-MS: m/z 280 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,87-7,84 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,58-7,57 (д, J=1,80 Гц, 3H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 3H)
25	307		HCl	II	LC-MS: m/z 294 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆): δ 7,99-7,97 (м, 2H), 7,74-7,69 (м, 3H), 7,51-7,46 (т, J=7,49 Гц, 2H), 7,40-7,38 (м, 1H), 4,67-4,65 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,61 (с, 2H)
30	308		2HCl	X	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 3,49-3,43 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,62-2,61 (м, 2H), 1,96-1,74 (м, 4H)
35	309		формиат	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 7,33 (д, J=1,2, 0,7 Гц, 1H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,04 (дд, J=1,2, 0,3 Гц, 1H), 4,82 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,25 (д, J=1,2 Гц, 2H), 2,96 (т, J=1,6 Гц, 2H), 2,85 (с, 6H)

45

5	310		HCl	CS; FME при SFC разделении соединения 13, используя изократическое элюирование 10% Hx:MeOH:EtOH (2:1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,02 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,41-7,40 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,99-6,97 (д, J=5,19 Гц, 1H), 5,03-5,00 (д, J=8,13 Гц, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,52-3,48 (д, J=12,43 Гц, 1H), 3,13-2,72 (м, 5H), 1,25-1,20 (т, J=7,26 Гц, 3H)
10	311		HCl	CS; SME при SFC разделении соединения 13, используя изократическое элюирование 10% Hx:MeOH:EtOH (2:1:1) в CO ₂ на колонке 4,6×100 мм LUX Cellulose 2 фирмы Phenomenex и с расходом 4 мл/мин	GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ 9,02 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,41-7,40 (д, J=5,19 Гц, 1H), 6,99-6,97 (д, J=5,19 Гц, 1H), 5,03-5,00 (д, J=8,13 Гц, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,52-3,48 (д, J=12,43 Гц, 1H), 3,13-2,72 (м, 5H), 1,25-1,20 (т, J=7,26 Гц, 3H)
* FB является сокращением выражения "свободное основание"					

D. Экспериментальные модели на животных

Антипсихотическую активность соединений оценивали на мышах с использованием моделей шизофрении: гиперподвижности, вызванной фенилциклогексилпиперидином (PCP), и преимпульсного ингибирования (PPI).

1. Методы

Животные: использовали самцов мышей линии C57B1/6J из лаборатории Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine). При поступлении мышам присваивали персональные идентификационные номера (маркировали хвосты) и их группировали по 4 мыши в клетке, размещая в вентилируемых клетках марки OptiMICE. Все животные оставались в клетках в группах по 4 особи в течение остального исследования. Всех мышей акклиматизировали к обстановке в занимаемом помещении по меньшей мере в течение двух недель перед испытанием. Во время периода акклиматизации мышей регулярно осматривали, держали в руках, и взвешивали, для того чтобы быть уверенным в их соответствующем здоровье и соответствии требованиям испытания. Животных содержали при цикле 12 часов света/12 часов темноты. Температуру в комнате поддерживали от 20 до 23°C при относительной влажности от 30% до 70%. В течение исследования обеспечивался неограниченный доступ к пище и воде. Для каждого испытания животных отбирали случайным образом из параллельных групп, подвергаемых обработке.

2. Гиперподвижность, вызванная фенилциклогексилпиперидином (PCP)

Камеры типа "открытое поле" (OF) представляли собой квадратные камеры из органического стекла (27,3×27,3×20,3 см; фирмы Med Associates Inc., St Albans, VT), окруженные инфракрасными фотолучами (16×16×16) для измерения активности в горизонтальном и вертикальном направлении. Анализ конфигурировали так, чтобы разделять открытое поле на центральную и периферическую зону. Пройденное расстояние измеряли по горизонтальным прерываниям луча при движении мыши, в то время как активность движения вверх измеряли по вертикальным прерываниям луча.

Мышам инъектировали плацебо, испытуемое соединение или клозапин (1 мг/кг; интраперитонеально) и помещали их в камеры типа "открытое поле" в течение 30 минут для измерения начальной активности. Затем мышам инъектировали либо воду, либо фенилциклогексилпиперидин (5 мг/кг; интраперитонеально), и помещали обратно в камеры типа "открытое поле" на период времени 60 минут. В конце каждого испытания камеры тщательно вычищали.

3. Преимпульсное ингибирование при испуге

Акустическая реакция испуга является безусловным ответным рефлексом на внешний

слуховой раздражитель. Преимпульсное ингибирование при испуге (PPI) относится к снижению ответной реакции испуга, вызываемой воспроизведением слухового раздражителя низкой интенсивности, перед раздражителем, вызывающим испуг. Подход преимпульсного ингибирования используют при исследовании шизофрении и антипсихотического действия, вследствие сходства результатов исследований при проведении их на людях и грызунах. Преимпульсное ингибирование использовали в качестве инструмента для оценки нарушений прохождения сенсомоторных сигналов, наблюдаемых при шизофрении, и для скрининга потенциальных нейролептических средств. Различные психотомиметические средства, такие как фенилциклогексилпиперидин, могут нарушать преимпульсное ингибирование. У мышей нейролептические средства, такие как клозапин, могут восстанавливать нарушение преимпульсного ингибирования, вызванного фенилциклогексилпиперидином.

Мышей помещали в камеры для преимпульсного ингибирования (Med Associates) на 5 минут для привыкания к белому шуму (70 децибел). После привыкания начинали проведение испытания. Испытание начиналось с блока привыкания из подачи 6 только вызывающих испуг раздражений, затем следовали 10 блоков преимпульсного ингибирования, каждый из которых состоял из 6 различных типов испытаний. Типы испытаний представляли собой: "ноль" (отсутствие раздражения), "испуг" (120 децибел), "испуг плюс опережающий импульс" (4, 8 и 12 децибел выше фонового шума, то есть, 74, 78 или 82 децибела) и "опережающий импульс" (82 децибела). Типы испытаний применяли в случайном порядке внутри каждого блока. Каждое испытание начиналось с периода, не содержащего раздражение, продолжительностью 50 миллисекунд, в течение которого регистрировали начальные движения. Затем следовал последующий период продолжительностью 20 миллисекунд, в течение которого подавали опережающий импульс, и измеряли ответные реакции на опережающий импульс. После дополнительного периода продолжительностью 100 миллисекунд подавали раздражитель, вызывающий испуг, в течение 40 миллисекунд и регистрировали ответные реакции в течение 100 миллисекунд от начала испуга. Ответные реакции регистрировали каждую миллисекунду. Интервал между испытаниями был переменным и в среднем составлял 15 секунд (в интервале от 10 до 20 секунд). При испытаниях "на испуг" измеряли основную акустическую реакцию испуга. Основную акустическую реакцию испуга вычисляли как среднюю реакцию на испуг всех испытаний "на испуг" (то есть, исключая первый блок привыкания). При испытаниях "испуг плюс опережающий импульс" вычисляли степень ингибирования нормального испуга и выражали ее как процент от основной реакции на испуг.

Мышам вводили плацебо, галоперидол (1 мг/кг; интраперитонеально) или испытуемое соединение за 30 минут до испытания на преимпульсное ингибирование. После каждого испытания камеры для преимпульсного ингибирования вычищали.

4. Результаты

Действия соединений на преимпульсное ингибирование (PPI) у мышей	
Соединение/дозы	Действие
Соединение 5	
10 мг/кг	-
30 мг/кг	+++
100 мг/кг	+++
Соединение 58	
10 мг/кг	+++
30 мг/кг	+

5	100 мг/кг	+++
	Соединение 57	
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	++
	Соединение 4	
	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	+++
	Соединение 27	
10	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 28	
15	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	+++
	100 мг/кг	+++
	Соединение 1	
20	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	+++
	100 мг/кг	+++
	Соединение 2	
25	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	+++
	Соединение 3	
30	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	+++
	100 мг/кг	-
	Соединение 10	
35	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	+++
	100 мг/кг	+++
	Соединение 75	
40	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 76	
45	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 13	
50	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	+++
	Соединение 140	
55	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 78	
60	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 158	
65	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-

5	100 мг/кг	+++
	Соединение 130	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
10	Соединение 131	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	Соединение 171	
15	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	+++
	Соединение 172	
20	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	100 мг/кг	-
	Соединение 129	
25	3 мг/кг	+++
	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	+++
	Соединение 310	
	3 мг/кг	-
30	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	+++
	Соединение 205	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
35	30 мг/кг	+++
	Соединение 311	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	+++
40	Соединение 213	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	+++
	Соединение 170	
45	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	+++
	30 мг/кг	+++
	Соединение 242	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
	Соединение 127	
	3 мг/кг	+++
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	+++
	Соединение 102	
	3 мг/кг	-
	10 мг/кг	-
	30 мг/кг	-
*P < 0,05 относительно плацебо		
-: нет изменений преимпульсного ингибирования		

+: значительное увеличение преимпульсного ингибирования при одной интенсивности опережающего импульса (значение $P < 0,05$)
 ++: значительное увеличение преимпульсного ингибирования при двух интенсивностях опережающего импульса (значение $P < 0,05$)
 +++: значительное увеличение преимпульсного ингибирования при трех интенсивностях опережающего импульса (значение $P < 0,05$)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 2	
Действия соединений на гиперподвижность, вызванную фенилциклогексилпиперидином, у мышей	
Соединение/дозы	Суммарное пройденное расстояние (см)
Соединение 4	
0,3 мг/кг соединения + РСР	+
1 мг/кг соединения + РСР	+
3 мг/кг соединения + РСР	+
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 27	
0,3 мг/кг соединения + РСР	-
1 мг/кг соединения + РСР	-
3 мг/кг соединения + РСР	-
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 28	
0,3 мг/кг соединения + РСР	+
1 мг/кг соединения + РСР	+
3 мг/кг соединения + РСР	+
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 2	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	-
Соединение 3	
10 мг/кг соединения + РСР	-
30 мг/кг соединения + РСР	-
100 мг/кг соединения + РСР	-
Соединение 1	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	-
Соединение 5	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 57	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 58	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+
100 мг/кг соединения + РСР	+
Соединение 10	
10 мг/кг соединения + РСР	+
30 мг/кг соединения + РСР	+

	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 75	
	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	-
5	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 76	
	10 мг/кг соединения + РСР	-
	30 мг/кг соединения + РСР	-
	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 140	
10	10 мг/кг соединения + РСР	-
	30 мг/кг соединения + РСР	-
	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 78	
	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
15	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 129	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	+
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
	10 мг/кг соединения + РСР	+
20	30 мг/кг соединения + РСР	+
	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 130	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	-
	3 мг/кг соединения + РСР	+
25	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 119	
	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
30	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 158	
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
35	100 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 131	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 171	
40	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	-
	3 мг/кг соединения + РСР	-
	10 мг/кг соединения + РСР	-
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 172	
45	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
	10 мг/кг соединения + РСР	-
	30 мг/кг соединения + РСР	-

	Соединение 127	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	-
	3 мг/кг соединения + РСР	+
5	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	-
	Соединение 310	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	+
	1 мг/кг соединения + РСР	-
	3 мг/кг соединения + РСР	-
10	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 311	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
15	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 205	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	+
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
20	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 213	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	+
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
25	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 170	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	-
	3 мг/кг соединения + РСР	-
30	10 мг/кг соединения + РСР	-
	30 мг/кг соединения + РСР	-
	Соединение 242	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
35	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
	Соединение 102	
	0,3 мг/кг соединения + РСР	-
	1 мг/кг соединения + РСР	+
	3 мг/кг соединения + РСР	+
40	10 мг/кг соединения + РСР	+
	30 мг/кг соединения + РСР	+
* P<0,05 относительно плацебо + РСР - : нет ингибирования гиперподвижности, вызванной фенилциклогексилпиперидином + : значительное ингибирование гиперподвижности, вызванной фенилциклогексилпиперидином (значение P<0,05)		

Предполагается, что описанные выше варианты осуществления являются только примерами, и для специалистов в этой области являются очевидными или они могут определить путем проведения обычного эксперимента многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методик. Считается, что все эти эквиваленты входят в объем изобретения, и они охватываются прилагаемыми пунктами формулы

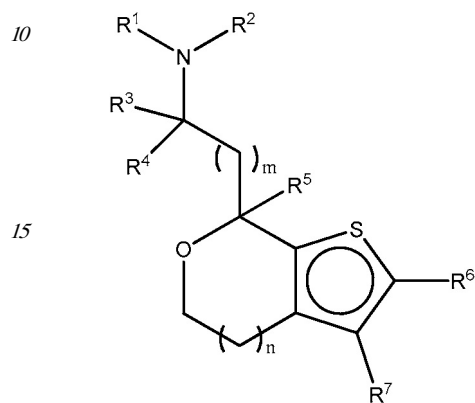
изобретения.

Содержание всех цитируемых патентов, патентных заявок и публикаций приводится здесь путем ссылки на них. Цитирование или указание на любую ссылку в этой заявке не является признанием того, что такая ссылка является прототипом для этой заявки.

5 Изобретение в полном объеме становится более понятным на основании прилагаемых пунктов формулы изобретения.

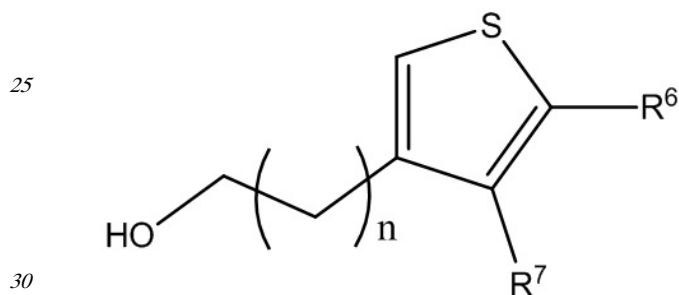
(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (IVa):



(IVa),

или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, включающий:
обработку гидроксикалтиофена формулы (i):



(i),

аминоальдегид ацеталем и кислотой с получением соединения формулы (IVa), где:

m равно 0;

n равно 1;

35 R¹ и R² являются, каждый независимо, водородом или C₁₋₄алкилом;

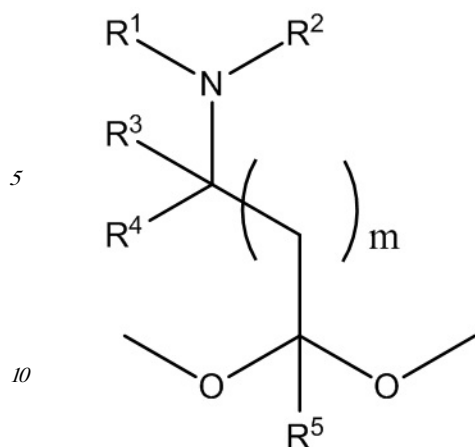
R³ и R⁴ являются, каждый независимо, водородом или C₁₋₄алкилом;

R⁵ представляет собой водород; и

40 R⁶ и R⁷ являются, каждый независимо, водородом, галогеном или C₁₋₄алкилом.

2. Способ по п.1, где указанный аминоальдегид ацетал представляет собой
аминоальдегид диметилацеталь формулы (ii):

45



(ii),

где R¹ - R⁵ и m определены в п.1.

3. Способ по п.1, где указанный аминокальдегид ацетал включает аминокальдегид диэтилацеталь.

4. Способ по любому из пп.1-3, где указанная кислота включает трифторметилсульфовую кислоту.

5. Способ по любому из пп.1-4, где указанную обработку гидроксикалктиофена аминокальдегид ацеталем и кислотой проводят в эфирном растворителе.

6. Способ по п.5, где указанный эфирный растворитель представляет собой 1,4-диоксан.

7. Способ по любому из пп.1-6, дополнительно включающий стадию (b) обработки продукта со стадии (a) основанием.

8. Способ по п.7, где указанное основание включает гидроксид калия.

9. Способ по п.8, где указанное основание представляет собой водный гидроксид калия.

10. Способ по любому из пп.1-9, где при осуществлении способа получают по меньшей мере один стереоизомер соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п.10, где при осуществлении способа получают смесь, включающую более чем один стереоизомер соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.11, где способ дополнительно включает стадию (c) выделения одного стереоизомера соединения формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемой соли путем разделения смеси.

13. Способ по п.12, где указанное разделение включает по меньшей мере одно из хиральной хроматографии, перекристаллизации, образования диастереомерной соли или дериватизации более чем одного стереоизомера соединения формулы (IVa) в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

14. Способ по п.13, где указанное разделение включает образование диастереомерной соли.

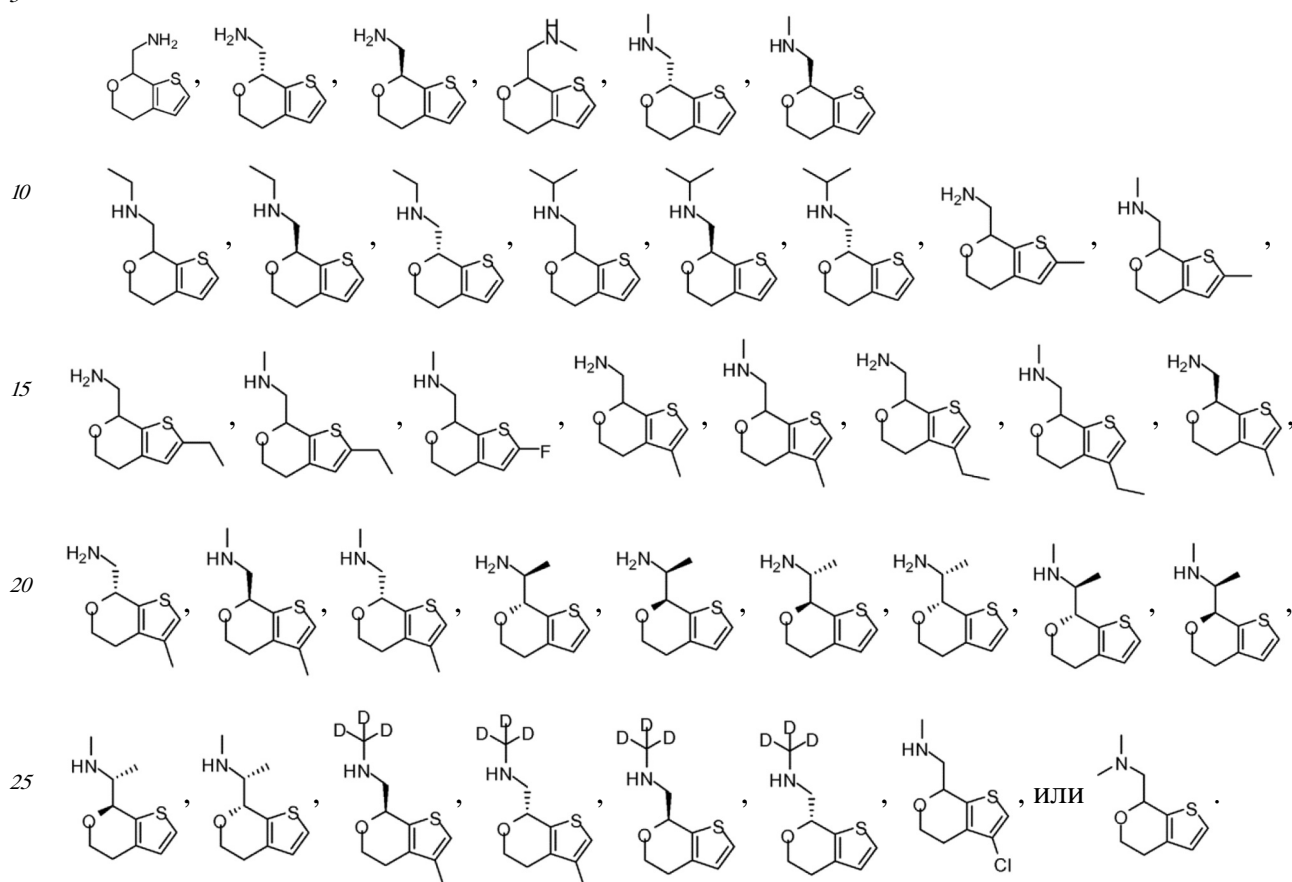
15. Способ по любому из пп.1-14, где указанное соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль включает фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п.15, где указанное соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер включает гидрохлоридную (HCl) соль.

17. Способ по любому из пп.1-16, где R³ и R⁴ являются, каждый, водородом, и R⁶ и

R^7 являются, каждый независимо, водородом или C_1 - C_4 алкилом.

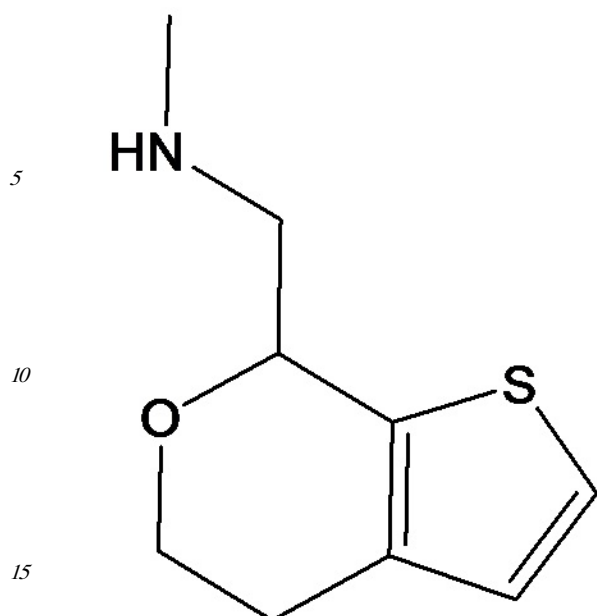
18. Способ по любому из пп.1-17, где указанное соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер выбрано из следующих соединений или фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров:



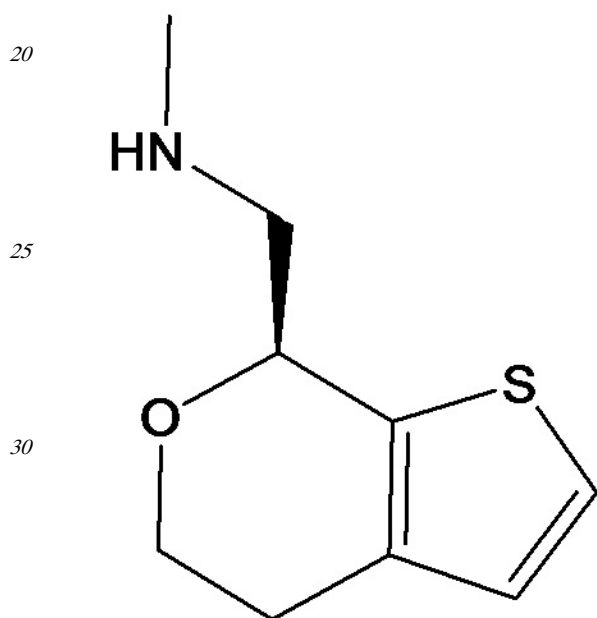
19. Способ по любому одному из пп.1-17, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 являются, каждый, водородом.

20. Способ по п.19, где R^1 представляет собой метил.

21. Способ по любому одному из пп.1-20, где указанное соединение формулы (IVa) представляет собой



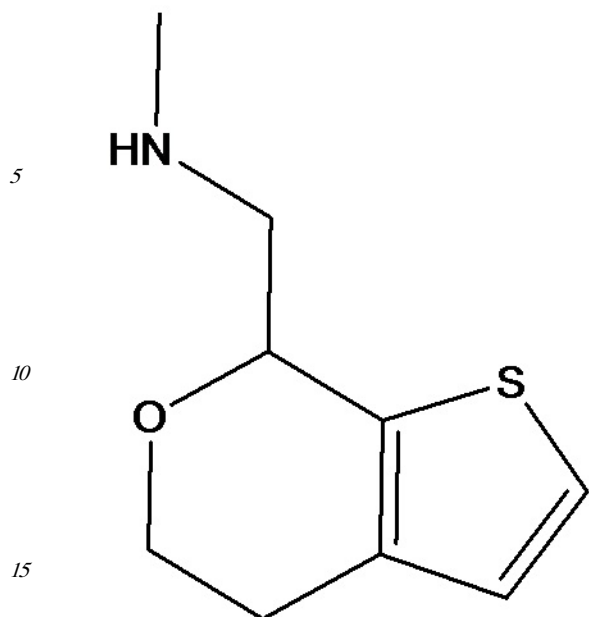
22. Способ по любому одному из пп.1-21, где указанное соединение формулы (IVa) представляет собой



23. Способ получения соединения формулы

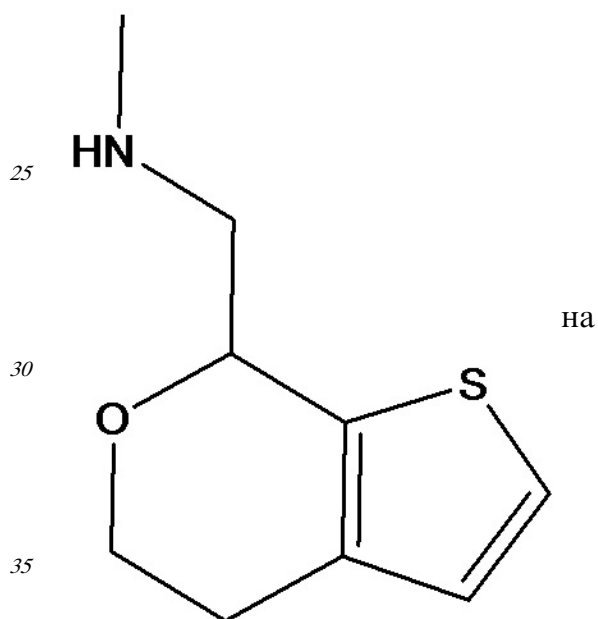
40

45



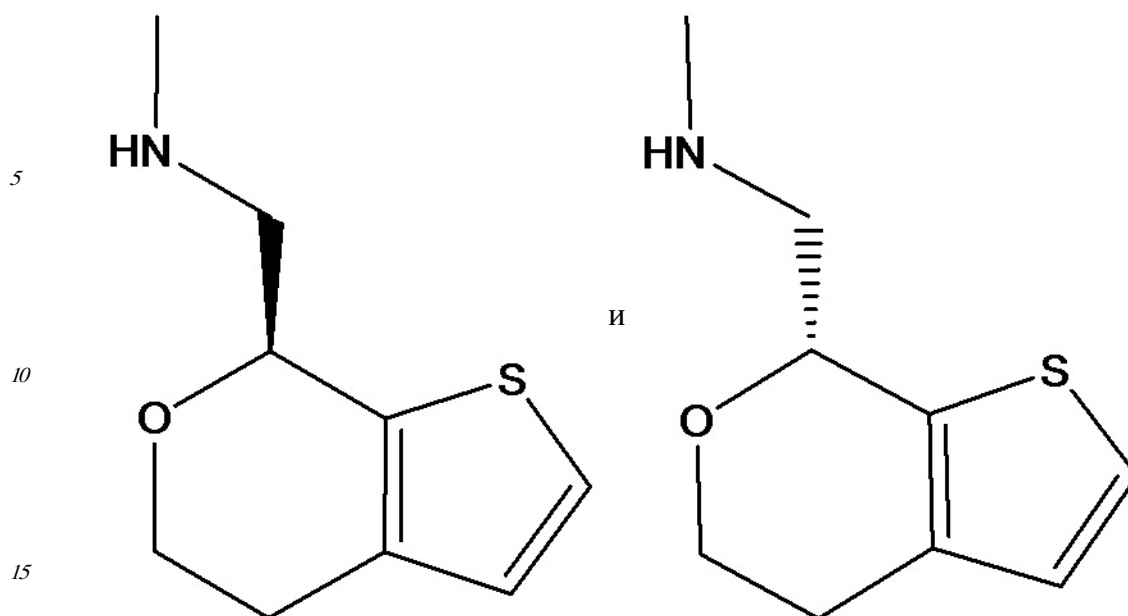
или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, включающий объединение 2-(тиофен-3-ил)этанола, *N*-метил-2,2-диметоксиэтанамина и трифторметансульфоновой кислоты, и выделения указанного соединения.

20 24. Способ по п.23, дополнительно включающий разделение

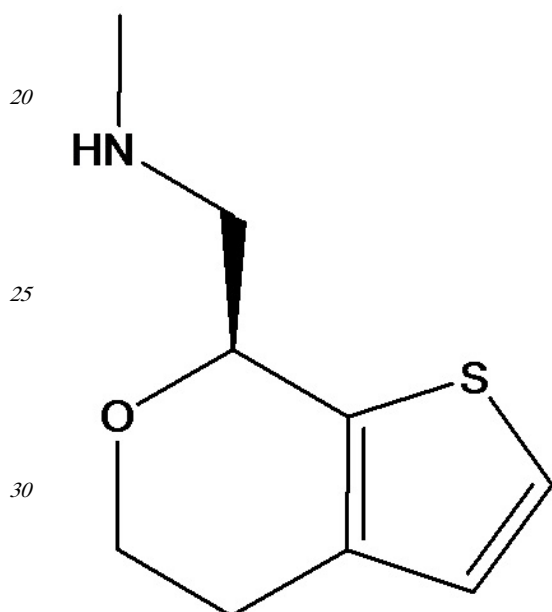


40

45



25. Способ по п.24, дополнительно включающий выделение

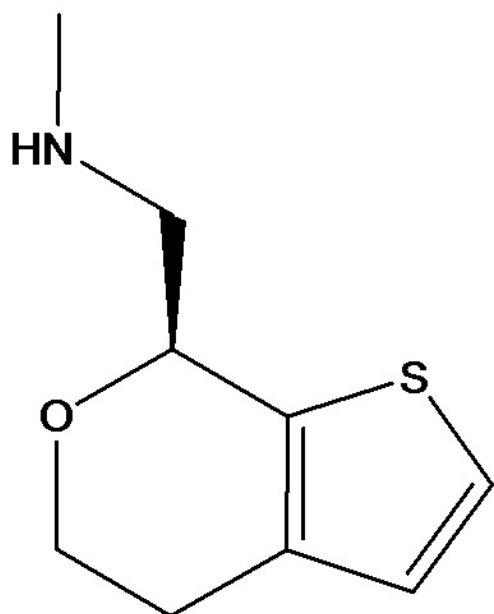


26. Способ по п.25, где указанное разделение осуществляют, используя хиральную хроматографию.

27. Способ получения соединения формулы

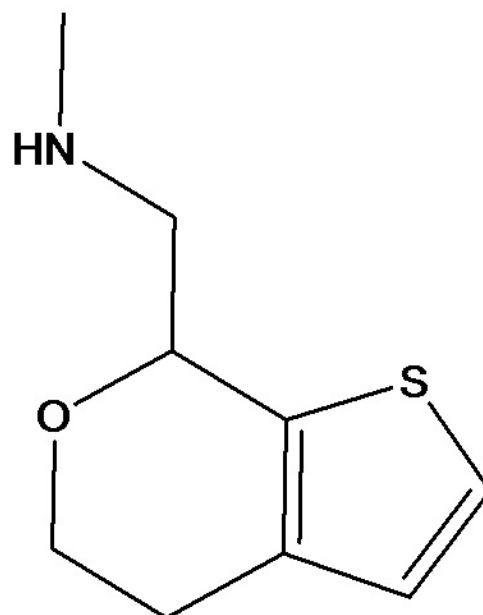
40

45

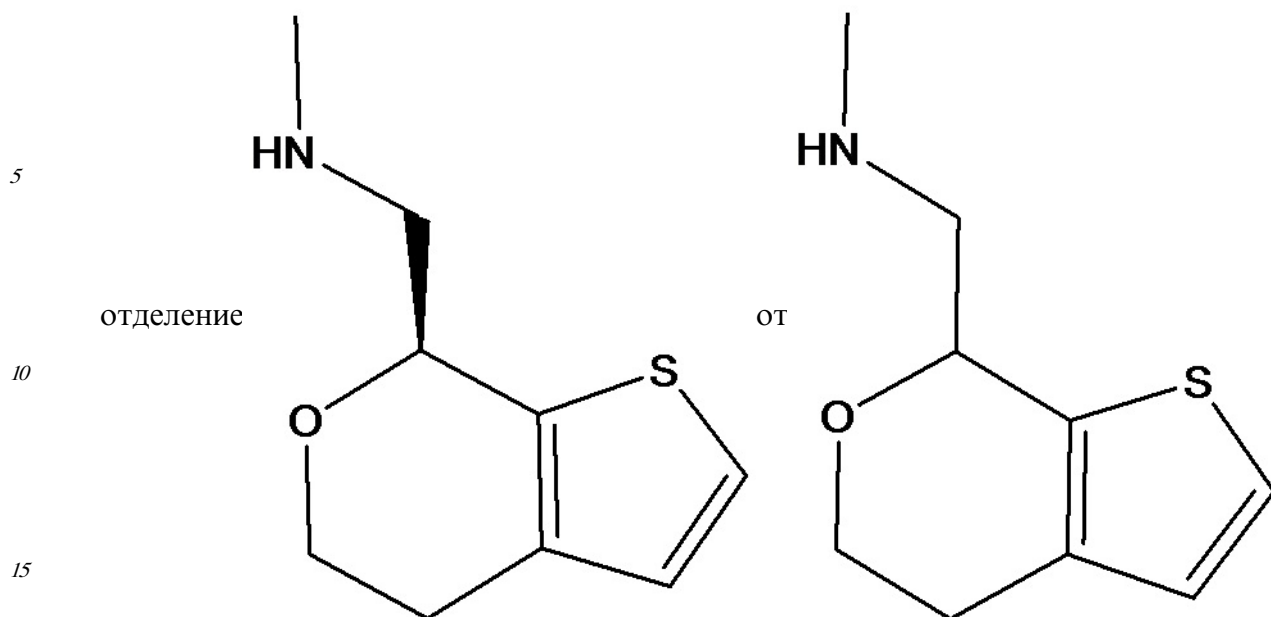


или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, включающий:
объединение 2-(тиофен-3-ил)этанола, *N*-метил-2,2-диметоксиэтанамина и

трифторметансульфоновой кислоты; выделение



; и



28. Способ по п.27, где указанное отделение осуществляют, используя хиральную хроматографию.

20

25

30

35

40

45